

Марк Ф. Беар
Барри В. Коннорс
Майкл А. Парадизо

НЕЙРОНАУКИ

Исследование мозга

Мозг и поведение. Меняющийся мозг

Четвертое издание

ДИАЛЕКТИКА
Wolters Kluwer

НЕЙРОНАУКИ

Исследование мозга

Мозг и поведение. Меняющийся мозг

ЧЕТВЕРТОЕ ИЗДАНИЕ



NEUROSCIENCE

EXPLORING THE BRAIN

FOURTH EDITION

MARK F. BEAR, Ph.D.
Picower Professor of Neuroscience
The Picower Institute for Learning and Memory
Department of Brain and Cognitive Sciences
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, Massachusetts

BARRY W. CONNORS, Ph.D.
L. Herbert Ballou University Professor
Professor of Neuroscience and Chair
Department of Neuroscience
Brown University
Providence, Rhode Island

MICHAEL A. PARADISO, Ph.D.
Sidney A. Fox and Dorothea Doctors Fox Professor of
Ophthalmology and Visual Science
Department of Neuroscience
Brown University
Providence, Rhode Island



НЕЙРОНАУКИ

Исследование мозга

Мозг и поведение. Меняющийся мозг

ЧЕТВЕРТОЕ ИЗДАНИЕ

3 ТОМ

Марк Ф. Беар, д-р философии
Профессор нейронаук (должность спонсируется Пиковером)
Институт обучения и памяти им. Пиковера,
Кафедра исследования мозга и когнитивистики
Массачусетский технологический институт, Кембридж,
Массачусетс

Барри В. Коннорс, д-р философии
Профессор Университета Л. Герберта Баллоу
Профессор нейронаук и глава кафедры нейронаук
Университет Брауна, Провиденс, Роуд Айленд

Майкл А. Парадизо, д-р философии
Профессор офтальмологии и окулистики (должность
спонсируется д-ром Сидни А. Фоксом и д-ром Доротеей Фокс)
Кафедра нейронаук
Университет Брауна, Провиденс, Роуд Айленд

Київ
Комп'ютерне видавництво
"ДІАЛЕКТИКА"
2021

УДК 612.8
Б35

Перевод с английского *Т. В. Иссмаил, В. А. Голингера*
Под редакцией *В. А. Голингера*

Беар, М. Ф., **Коннорс**, Б. У., **Парадизо**, М. А.

Б35 Нейронауки. Исследование мозга. Том 3. Мозг и поведение. Меняющийся мозг, 4-е изд./Марк Ф. Беар, Барри У. Коннорс, Майкл А. Парадизо; пер. с англ. Т. В. Иссмаил, В. А. Голингера. — Киев. : "Диалектика", 2021. — 640 с. : ил. — Парал. тит. англ.

ISBN 978-617-7987-07-8 (укр., том 3)
ISBN 978-617-7874-12-5 (укр., многотом.)
ISBN 978-0-781-77817-6 (англ.)

Третий том настоящего издания состоит из двух частей. В части 1 рассматривается связь между процессами, происходящими в мозге человека, и его поведением, а также описываются нейронные системы, управляющие реакциями в мозге и во всем теле. Часть 2 посвящена исследованиям молекулярных и клеточных основ развития мозга, обучения и памяти. Книга предназначена для изучающих медицину, нейробиологию, нейрофизиологию, а также для всех, кто интересуется нейронауками.

УДК 612.8

ISBN 978-617-7987-07-8 (укр., том 3)
ISBN 978-617-7874-12-5 (укр., многотом.)
ISBN 978-0-781-77817-6 (англ.)

Оглавление

Содержание

Анне, Дэйвиду и Дэниелу
Эшли, Джастину и Кендалу
Брайану и Джеффри
Венди, Беару и Бо

Предисловие



КАК ПОЯВИЛАСЬ ЭТА КНИГА

Уже на протяжении 30 лет мы преподаем курс “Нейронауки: знакомство с нервной системой”, который пользуется большим успехом. В Университете Брауна, где и зародился данный курс, его прослушал примерно каждый четвертый студент. Для одних студентов он стал началом карьеры в нейронауках, для других он был единственным научным курсом, который они проходили в колледже.

Успешность ознакомительной нейронауки отражает восхищение и любопытство, которые мы все проявляем в отношении того, как мы чувствуем, двигаемся, воспринимаем и думаем. Однако, кроме этого, успех данного курса зависит от того, как он преподносится и на что в нем обращается особое внимание. Во-первых, он не предъявляет никаких требований к уровню подготовки студентов, потому что знания в области биологии, химии и физики, необходимые для понимания нейронаук, приобретаются по ходу самого курса. Благодаря такому подходу мы можем быть уверены, что ни один студент не будет отставать. Во-вторых, мы широко используем примеры из реального мира, юмор и шутки, чтобы показать студентам, что это наука интересная, доступная, увлекательная и веселая. В-третьих, курс не охватывает нейробиологию в целом. Он сосредоточен на мозге млекопитающих и, где это возможно, на человеческом мозге. Поэтому курс очень напоминает то, чему обучают большинство студентов-медиков начальных курсов. Подобные курсы сегодня доступны во многих колледжах и университетах на кафедрах психологии, биологии и нейронаук.

Первое издание нашей книги мы подготовили как общедоступный учебник для курса “Нейронауки: знакомство с нервной системой”, в котором описали суть предмета и метод преподавания, сделавший курс таким успешным. Основываясь на отзывах студентов и наших коллег из других университетов, мы расширили второе издание, включив в него больше тем по поведенческим нейронаукам и добавив новые сведения, которые помогут студентам лучше понять строение мозга. В третьем издании мы сократили главы там, где это возможно, уделяя больше внимания общим принципам и меньше – деталям, и сделали книгу еще более доступной для пользователей, улучшив оформление и качество иллюстраций. Похоже, что мы все делали правильно, потому что сейчас книга по всему миру считается одним из самых популярных изданий для знакомства с нейронауками.

НОВОЕ В ТЕКУЩЕМ ИЗДАНИИ

Со времени публикации третьего издания в нейронауках случились просто потрясающие открытия. Расшифровка человеческого генома оправдала свое обещание изменить все, что мы знаем о нашем мозге. Теперь мы можем видеть, как нейроны различаются на молекулярном уровне, и эти знания использовались для разработки революционных технологий по отслеживанию их функций. Были открыты генетические основы многих неврологических и психиатрических расстройств. Методы генной инженерии сделали возможным создание животных моделей для исследования того, как гены и генетически определенные схемы влияют на работу мозга. Клетки кожи пациента были трансформированы в стволовые клетки, а те были трансформированы в нейроны, что позволило нам понять, как нарушаются клеточные функции при болезнях и как можно восстанавливать мозг. Новые технологии визуализации и вычисления делают реальной мечту о создании схемы всего человеческого мозга. Целью текущего издания было сделать эти и многие другие восхитительные открытия доступными для студентов, впервые знакомящихся с нейронауками.

Все авторы являются нейроучеными, и мы хотим, чтобы наши студенты понимали всю прелесть исследования мозга. Уникальной особенностью нашей книги являются врезки "Дорогой открытий", в которых известные нейроученые рассказывают истории о своих собственных открытиях. Эти эссе имеют несколько целей: описать непередаваемые ощущения первооткрывателя, продемонстрировать важность упорной работы и терпения (а также везения и интуиции!), показать человеческую сторону науки, развлечь и вдохновить читателя. Мы сохранили эту традицию в данном издании, в подготовке которого участвовали 26 ученых, в том числе нобелевские лауреаты Марио Капекки, Эрик Кандел, Леон Купер, Мей-Бритт Мозер и Эдвард Мозер.

ОБЗОР МАТЕРИАЛА

Нашей целью при написании книги было заложить прочный фундамент общих знаний по нейробиологии. Предполагается, что читатель будет изучать главы по порядку.

Организация части 1 "Мозг и поведение"

В главах 15–19 описаны многочисленные нейронные системы, управляющие реакциями в мозге и во всем теле. В главе 15 мы сосредоточимся на трех системах, характеризующихся широким влиянием и интересной химией нейромедиаторов: секреторном гипоталамусе, автономной нервной

системе и диффузных модуляторных системах мозга. Мы также расскажем, как из-за нарушения этих систем проявляются поведенческие эффекты различных наркотиков.

В главе 16 мы взглянем на физиологические факторы, определяющие специфическое поведение, сосредоточившись на последних исследованиях, касающихся контроля пищевого поведения. Мы также обсудим, какую роль играет дофамин в мотивации и зависимости, и представим вам новую науку — “нейроэкономику”. В главе 17 исследуется влияние пола на мозг и влияние мозга на половое поведение. В главе 18 рассматриваются нейронные системы, которые, как считается, лежат в основе эмоциональных переживаний и проявлений, уделяя особое внимание страху, тревоге, гневу и агрессии.

В главе 19 мы попробуем разобраться в системах, из которых происходят ритмы мозга, начиная с быстрых электрических ритмов во время сна и бодрствования, и до медленных циркадных ритмов, контролирующих гормоны, температуру, бдительность и метаболизм. Далее мы затронем аспекты вычислительных способностей мозга, которые особенно хорошо развиты в человеческом мозге. Глава 20 исследует нейронные основы языка, а в главе 21 обсуждаются изменения активности мозга, связанные с состоянием покоя, внимания и сознания. Часть 1 заканчивается обсуждением психических заболеваний в главе 22. Мы представим многообещающие результаты молекулярной медицины по развитию новых лекарств от психических заболеваний.

Организация части 2 “Изменяющийся мозг”

Часть 2 посвящена исследованиям молекулярных и клеточных основ развития мозга, обучения и памяти. Эти две самые захватывающие темы современной нейронауки.

В главе 23 рассматриваются механизмы, используемые для обеспечения правильных взаимосвязей между нейронами в процессе развития мозга. Здесь, а не в томе 1, представлены клеточные аспекты развития, и на то есть несколько причин. Во-первых, дочитав до этой главы, студенты уже способны полноценно оценить, насколько сильно нормальное функционирование мозга зависит от точного прохождения аксонов. Поскольку мы используем в качестве примера зрительную систему, эта глава теоретически могла бы идти после обсуждения зрительных путей в томе 2. Во-вторых, мы здесь затронем развитие зрительной системы, зависящее от пережитого опыта и регулируемое поведенческими состояниями, поэтому данная глава располагается в томе 3. Наконец, вслед за изучением влияния сенсорного окружения на развитие мозга в главах 23–25 приводится обсуждение того,

как зависящая от опыта модификация мозга формирует основу для обучения и памяти. Мы видим, что многие механизмы похожи, что подчеркивает единство биологии.

Главы 24 и 25 посвящены обучению и памяти. В главе 24 рассматривается анатомия памяти, изучается роль отдельных частей мозга в хранении различных типов информации. Глава 25 позволит заглянуть глубже в молекулярные и клеточные механизмы обучения и памяти, фокусируясь на изменениях синаптических соединений.

ПОМОЩЬ СТУДЕНТАМ В ОБУЧЕНИИ

Наша книга не является исчерпывающим руководством. Она задумывалась как доступный учебник, знакомящий студентов с важнейшими принципами нейронауки. Чтобы помочь студентам в изучении материала, мы разнообразили подачу информации с помощью.

Наша книга не является исчерпывающим руководством. Она задумывалась как доступный учебник, знакомящий студентов с важнейшими принципами нейронауки. Чтобы помочь студентам в изучении материала, мы использовали следующие способы организации материала.

- **Краткое изложение главы, введение и резюме.** Эти элементы присутствуют в каждой главе, закладывают основу и предоставляют материал с более широкой точки зрения.
- **Врезки "Это интересно".** Эти врезки разработаны для представления значимости материала в ежедневной жизни студентов.
- **Врезки "На переднем крае науки".** Здесь предлагается более сложный материал, изучение которого необязательно в ознакомительном курсе; мы включили его для тех студентов, которые глубже интересуются вопросом.
- **Врезки "Дорогой открытий".** Эти короткие эссе, написанные передовыми исследователями, демонстрируют широкий спектр открытий и комбинацию тяжелой работы и счастливого случая, которые привели к открытиям. Эти секции персонализируют научные исследования и углубляют понимание читателем материала главы и его применение.
- **Ключевые термины и глоссарий.** Нейронаука имеет собственный язык, и чтобы понимать его, вы должны изучить терминологию. В тексте каждой главы важные термины выделены жирным шрифтом. Для облегчения запоминания эти термины представлены в виде списка в конце каждой главы в алфавитном порядке. Те же термины вместе с определениями собраны в конце книги в глоссарии.

- **Вопросы для самопроверки.** В конце каждой главы есть короткий список обзорных вопросов, разработанных специально, чтобы стимулировать мышление и помочь студентам интегрировать новый материал.
- **Дополнительная литература.** В конце каждой главы вы найдете список относительно недавних обзорных статей (на английском языке).
- **Цветные иллюстрации.** Мы считаем, что сила иллюстраций не в том, чтобы заменить собой тысячу слов, а в том, чтобы каждая из них несла одну конкретную мысль. Первое издание этой книги установило новый стандарт иллюстраций в нейронаучных работах. Текущее издание отражает улучшение дизайна многих рисунков из предыдущих изданий, а также включает множество новых потрясающих иллюстраций. В книге иллюстрации представлены в черно-белом варианте, а полноцветные иллюстрации размещены на сайте по адресу `http://go.dialektika.com/neuroscience`, где их можно изучать более подробно — увеличивать, сравнивать, переносить на более удобные носители.

Благодарности



В далеком 1993 г., когда мы взялись за написание первого издания книги, нам посчастливилось работать в тесной близости с группой весьма целеустремленных и талантливых людей — Бэтси Дилерния (Betsy Dilernia), Кэтлин и Робом Дакуоллами (Caitlin and Rob Duckwall) и Сьюзан Мигер (Suzanne Meagher), — которые помогли нашей книге добиться успеха. Бэтси оставалась нашим редактором при работе с первыми тремя изданиями. Большей частью нашего успеха мы обязаны ее экстраординарным усилиям по улучшению ясности изложения и оформления книги. Заслуженный выход Бэтси на пенсию вызвал смятение в команде авторов, но благодаря счастливой случайности мы встретили Тома Лохааса (Tom Lochhaas), который взялся за работу над текущим изданием. Том, который и сам пишет книги, разделял внимание Бэтси к деталям и не позволял нам лениво почивать на лаврах. Мы гордимся новым изданием нашей книги и несказанно благодарны Тому за то, что он не позволил нам снизить высокие стандарты качества. С нашей стороны было бы непростительным упущением не поблагодарить его также за хорошее настроение и терпение, несмотря на загруженный график и периодические отвлечения авторов.

Следует упомянуть, что, несмотря на годы работы — *21 год!* — мы смогли продолжить сотрудничество с Кэтлин, Робом и Сьюзан и в этом издании. Dragonfly Media Group, принадлежащая Кейтлин и Робу, с помощью и при координации Дженифер Клементс (Jennifer Clements) представила концепцию иллюстрирования книги, и ее результаты говорят сами за себя. Художники просто взяли наши идеи, порой расплывчатые, и превратили их в прекрасную реальность. Качество рисунков всегда было в приоритете у авторов, и мы очень рады, что они снова представили творческую программу, которая позволит нам и впредь наслаждаться званием одной из самых богато иллюстрированных в мире книг по нейронаукам. Наконец, мы в неоплатном долгу перед Сьюзан, которая помогала нам на каждом шагу. Без ее невероятной помощи, поддержки и преданности этому проекту книга никогда бы не вышла. “Сьюзан — ты лучшая (по-прежнему)!” — это утверждение сегодня справедливо точно так же, как и в 1993 г.

В текущем издании мы имеем удовольствие поблагодарить нового члена нашей команды, Линду Францис (Linda Francis). Линда руководит проектами в издательстве *Lippincott Williams & Wilkins* и тесно сотрудничала с нами от начала до самого конца, помогая выдерживать достаточно жесткий график. Ее эффективность, гибкость и чувство юмора были высоко оценены всеми. Линда, нам очень понравилось работать с тобой!

В издательском деле редакторы приходят и уходят с пугающей частотой. Но один старший редактор в *Lippincott Williams & Wilkins* придерживается своего курса и остается непоколебимой сторонницей нашего проекта: Эмили Лупаш (Emily Lupash). Мы благодарны Эмили и всем сотрудникам ее отдела за терпение и целеустремленность в работе над этой книгой.

Мы вновь хотим поблагодарить создателей и нынешних кураторов нейронаучной программы для студентов в Университете Брауна. Мы благодарим Митчела Гликстайна (Mitchell Glickstein), Форда Эбнера (Ford Ebner), Джеймса Макилвейна (James McIlwain), Леона Купера (Leon Cooper), Джеймса Андерсона (James Anderson), Лесли Смита (Leslie Smith), Джона Донохью (John Donoghue), Боба Патрика (Bob Patrick) и Джона Стайна (John Stein) за усилия, которые они приложили, чтобы поднять преподавание нейронаук в Университете Брауна на уровень высокой науки. Также мы благодарны Себастьяну Сеунгу (Sebastian Seung)и Монике Линден (Monica Linden) за их инновационный вклад в развитие ознакомительной нейронауки в Массачусетском технологическом институте. Моника, которая сейчас преподает на кафедре нейронаук университета Брауна, также сделала множество предложений по улучшению текущего издания книги, за что мы ей очень благодарны.

Мы также очень высоко ценим исследовательскую поддержку, которую на протяжении всех этих лет нам оказывали Национальный институт здоровья, фонд Белого Дома, фонд Альфреда П. Слоана, фонд Клингенштейна, фонд Чарльза А. Дана, Национальный научный фонд, фонд Кека, научная программа “Рубежи человека”, управление военно-морских исследований, DARPA, фонд Симонса, фонд JPB, Институт обучения и памяти им. Пиковера, Брауновский институт наук о мозге и Медицинский институт Говарда Хьюза.

Мы благодарны нашим коллегам с кафедры нейронаук Брауновского университета и с кафедры мозга и когнитивных наук Массачусетского технологического института за постоянную поддержку и полезные советы. Мы признательны коллегам из других институтов, которые комментировали предыдущие издания книги. Мы искренне благодарны ученым, которые предоставили нам рисунки с изображением результатов своих исследований, в частности Сатраджиту Гошу (Satrajit Ghosh) и Джону Габриели (John Gabrieli) за потрясающее изображение, украшающее обложку данного издания. Кроме того, улучшить текущее издание нам помогли студенты и коллеги, предоставляя информацию о последних открытиях, указывая на ошибки в предыдущих изданиях и предлагая более удачные способы описания и изображения ключевых принципов. Особая благодарность Питеру Кинду (Peter Kind) из Эдинбургского университета и Вэйфэн Сюй (Weifeng Xu) из Массачусетского технологического института.

Мы признательны многим нашим коллегам, которые предложили свои истории для “Дороги открытий”. Вы нас вдохновляете!

Мы благодарим наших любимых — не только за то, что они поддерживали нас бессчетное количество вечеров и выходных, пока мы готовили эту книгу, но и за их воодушевление и за полезные советы по ее усовершенствованию.

Наконец, мы хотим отдать должное тысячам студентов, которым мы имели честь преподавать нейронауки на протяжении последних 35 лет.

Авторы врезок "Дорогой открытий"



Флойд Блум, д-р медицины
Исследовательский институт Скриппса
Ла-Холья, Калифорния
Изучение центральных норадренергических нейронов

Джули Кауэр, д-р философии
Университет Брауна
Провиденс, Роуд Айленд
Изучение наркотической тяги

Томас Инсель, д-р медицины
Национальный институт психического здоровья США
Роквилль, Мериленд
Налаживая контакт с полевками

Антонио Дамасио, д-р философии
Университет Южной Калифорнии
Лос Анжелес, Калифорния
Понятия и термины в повседневной науке

Стефани Р. Джоунс, д-р философии
Университет Брауна
Провиденс, Роуд Айленд
Загадка мозговых ритмов

Нина Дронкерс, д-р философии
Калифорнийский университет
Дэвис, Калифорния
Открытие языковых зон в мозге

Кристоф Кох, д-р философии
Институт Аллена наук о мозге
Сиэтл, Вашингтон
Отслеживание нейронных отпечатков сознания

Хелен Мейберг, д-р медицины
Школа медицины Университета Эмори
Атланта, Джорджия
Настройка депрессивных цепей

Паско Ракич, д-р медицины, д-р философии
Школа медицины Йельского университета
Нью Хевен, Коннектикут
Создавая карту разума

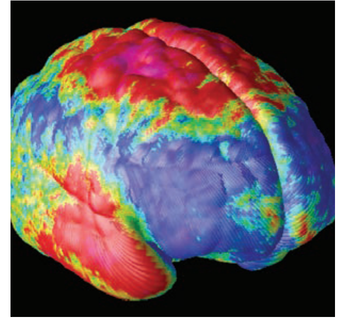
Эдвард Мозер и Мей-Бритт Мозер, д-р философии
Институт нервной системы Кавли
Университет науки и техники
Трондхейм, Норвегия
Как мозг составляет карты

Эрик Кандел, д-р медицины
Колумбийский университет
Медицинский институт Говарда Хьюгса
Нью Йорк, Нью Йорк
Что заставило меня изучать обучение и память на Aplysia?

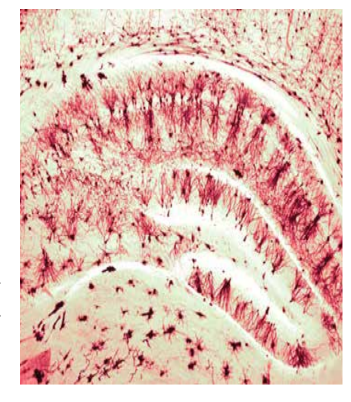
Леон Н. Купер, д-р философии
Университет Брауна
Провиденс, Роуд Айленд
Воспоминания памяти

Изображения





Титульный рисунок части 1: “Утрата серого вещества коры мозга у подростков, больных шизофренией”. Шизофрения – это тяжкое психическое заболевание, что характеризуется утратой связи с реальностью и нарушением мышления, восприятия, настроения и движений. Расстройство обычно проявляется в подростковом или раннем зрелом возрасте и сохраняется на протяжении всей жизни. Симптомы можно частично объяснить сморщиванием определенных частей мозга, в том числе коры мозга. МРТ-сканирование в высоком разрешении мозгов подростков, страдающих шизофренией, использовалось для отслеживания локации и прогрессирования утраты ткани. На данном изображении зоны утраты серого вещества закодированы цветами. Зоны серьезной утраты ткани, вплоть до 5% в год, отмечены красным и розовым цветом. Участки, отмеченные синим цветом, относительно стабильны с течением времени. (*Источник:* изображение используется с разрешения Arthur Toga and Paul Thompson, Keck School of Medicine, University of Southern California.)



Титульный рисунок части 2: “Нейроны гиппокампа”. Гиппокамп является структурой мозга, критически важной для нашей способности формировать воспоминания. Одним из способов хранения информации в нашем мозгу является модификация синапсов, специализированных соединений между аксонами одних нейронов и дендритами других. Для выявления молекулярных основ формирования памяти изучалась синаптическая пластичность в гиппокампе. Данное изображение демонстрирует отростки одного из подвидов нейронов гиппокампа, окрашенные по проверенной временем методике, предложенной итальянским биологом Эмилио Гольджи еще в 1873 г. (*Источник:* изображение используется с разрешения Miquel Bosch and Mark Bear, The Picower Institute for Learning and Memory and Department of Brain and Cognitive Sciences, Massachusetts Institute of Technology.)

ОТ ИЗДАТЕЛЬСТВА

Вы, читатель этой книги, — ее главный критик и комментатор. Мы ценим ваше мнение и хотим знать, что мы сделали правильно, что можно было сделать лучше и что еще вы хотели бы увидеть изданным нами. Нам интересно услышать и любые другие ваши замечания в наш адрес.

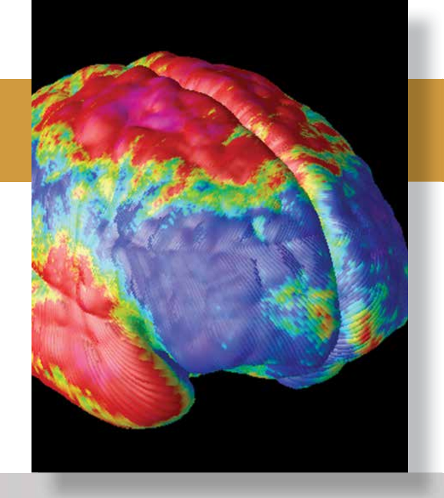
Мы ждем ваших комментариев и надеемся на них. Вы можете прислать нам электронное письмо или зайти на наш веб-сайт и оставить свои замечания там. Одним словом, любым удобным для вас способом дайте нам знать, нравится или нет вам эта книга, а также выскажите свое мнение о том, как сделать наши книги более интересными для вас.

Отправляя письмо или оставляя сообщение, не забудьте указать название книги и ее авторов, а также ваш электронный адрес. Мы внимательно ознакомимся с вашим мнением и обязательно учтем его при отборе и подготовке к изданию следующих книг.

Наши электронные адреса:

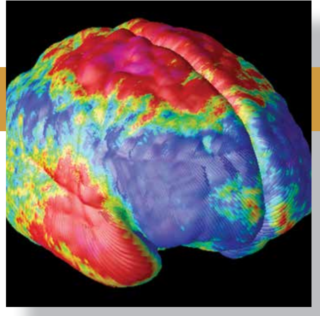
E-mail: info.dialektika@gmail.com
WWW: http://www.dialektika.com

ЧАСТЬ 1



Мозг и поведение

ГЛАВА 15



Химический контроль мозга и поведения

В этой главе…



ВВЕДЕНИЕ

К этому моменту стало очевидным, что знание организации синаптических связей необходимо для понимания работы мозга. Не из-за любви к греческому или латыни мы возимся с нейроанатомией! Большинство связей, которые мы описали, являются точными и конкретными. Например, для того, чтобы вы могли прочитать эти слова, должно существовать очень тонкое нейронное картирование света, падающего на вашу сетчатку, – иначе как еще вы могли бы увидеть точку в этом вопросительном знаке? Информация должна поступать централизованно и распределяться прицельно во многие части мозга для обработки, скоординированно с контролем двигательных нейронов, которые вплотную регулируют шесть мышц каждого глаза по мере того, как вы сканируете эти страницы.

Помимо анатомической точности, двухточечное взаимодействие сенсорной и моторной систем требует механизмов, которые ограничивают синаптическое соединение в щели между терминалью аксона и его мишенью. Без этого глутамат, выделенный в соматосенсорной коре, не активировал бы нейроны в моторной коре! Кроме того, передача должна быть достаточно короткой, чтобы обеспечить быструю реакцию на новые сенсорные сигналы. Таким образом, в этих синапсах при каждом импульсе высвобождается только мельчайшее количество нейромедиатора, а его молекулы затем быстро уничтожаются ферментами или поглощаются соседними клетками. Постсинаптические действия в медиатор-зависимых ионных каналах продолжаются только до тех пор, пока медиатор находится в щели, максимум в течение миллисекунды. Многие терминали аксонов также обладают предсинаптическими "авторецепторами", которые обнаруживают концентрацию медиатора в щели и препятствуют высвобождению, если она становится слишком высокой. Эти механизмы гарантируют, что данный тип синаптической передачи жестко ограничен как в пространстве, так и во времени.

Разработанные механизмы, которые ограничивают двухточечную синаптическую передачу, несколько похожи на механизмы, задействованные в телекоммуникациях. Телефонные системы позволяют устанавливать крайне конкретные соединения между двумя местами так, чтобы ваша мать в Такоме могла поговорить именно с вами в Провиденсе и напомнить, что на прошлой неделе был ее день рождения. Телефонные линии или клеточные передачи действуют как точные синаптические связи. Влияние одного нейрона (вашей матери) нацелено на небольшое количество других нейронов (в данном случае только на вас). Смутившее вас сообщение ограничилось только вашими ушами. Влияние нейрона, находящегося в одной из сенсорных или моторных систем, о которых мы говорили ранее, обычно

распространяется на несколько десятков или сотен клеток, с которыми он образует синапсы, — групповой звонок, чтобы быть точным, но все же относительно конкретный.

Теперь представьте, что у вашей матери взяли интервью в телевизионном ток-шоу, транслируемом по спутниковой сети. Широко транслируемая спутниковая передача позволит ей рассказать миллионам людей, что вы забыли о ее дне рождения, а усилитель звука в каждом телевизоре донесет это сообщение до каждого человека в пределах слышимости. Аналогично этому некоторые нейроны сообщаются с сотнями тысяч других клеток. Эти широко разветвленные системы склонны действовать относительно медленно, от нескольких секунд до нескольких минут. Из-за их разветвленных, замедленных действий такие системы в мозге могут организовывать отдельные виды поведений, начиная от засыпания и заканчивая влюбленностью. Действительно, многие из поведенческих дисфункций, в целом называемых психическими расстройствами, как полагают, являются результатом определенного дисбаланса некоторых из этих химических веществ.

В данной главе мы рассмотрим три компонента нервной системы, которые действуют в расширенных рамках пространства и времени (рис. 15.1). Одним из компонентов является *секреторный гипоталамус*. Секретируя химические вещества непосредственно в кровоток, секреторный гипоталамус может влиять как на функции мозга, так и на организм в целом. Второй компонент, управляемый нейронами гипоталамуса, представляет собой *вегетативную нервную систему* (ВНС), о которой мы рассказали в главе 7 (том 1). Благодаря обширным взаимосвязям внутри тела ВНС одновременно управляет реакциями многих внутренних органов, кровеносных сосудов и желез. Третий компонент полностью находится внутри центральной нервной системы (ЦНС) и состоит из нескольких близко расположенных групп клеток, которые отличаются по типу используемого ими нейромедиатора. Все эти группы клеток расширяют свой пространственный охват с помощью сильно расходящихся проекций аксонов и времен*ные* рамки действия — с помощью метаботропных постсинаптических рецепторов. Составляющие этого компонента нервной системы называются *диффузными модуляторными системами головного мозга*. Считается, что диффузные системы, среди прочего, регулируют уровень возбуждения и настроения.

Эта глава служит общим введением в эти системы. В последующих главах мы рассмотрим, как они влияют на конкретные формы поведения и состояния головного мозга: мотивацию (глава 16), сексуальное поведение (глава 17), эмоции (глава 18), сон (глава 19) и психические расстройства (глава 22).

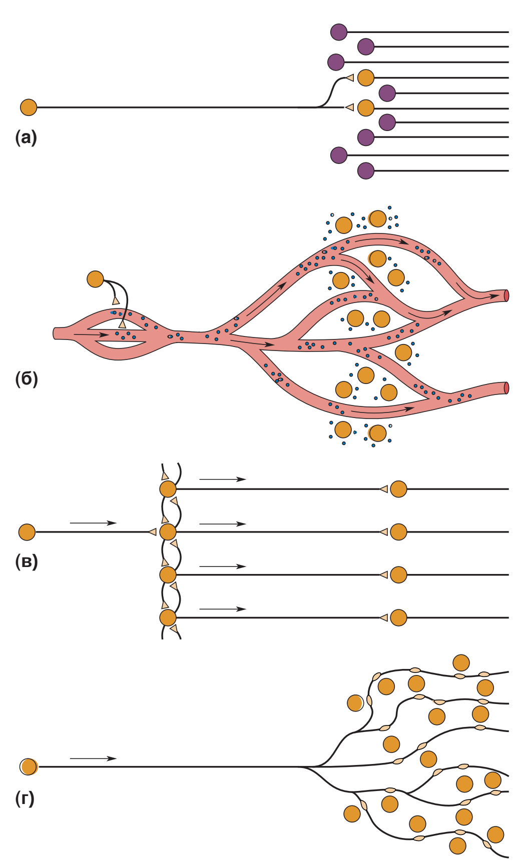


Рис. 15.1. **Модели связей в нервной системе.** (а) Большинство систем, которые мы обсуждали в этой книге, можно охарактеризовать как двухточечные. Для правильного функционирования этих систем требуется ограниченная синаптическая активация целевых клеток и короткие сигналы. Остальные три компонента нервной системы, напротив, оперируют большими расстояниями и длительными периодами времени. (б) Нейроны секреторного гипоталамуса воздействуют на свои многочисленные мишени, высвобождая гормоны непосредственно в кровоток. (в) Сети взаимосвязанных нейронов ВНС могут работать вместе, чтобы активировать ткани по всему телу. (г) Диффузные модуляторные системы расширяют свою протяженность с помощью широко расходящихся проекций аксонов

СЕКРЕТОРНЫЙ ГИПОТАЛАМУС

Вспомним главу 7 (том 1), в которой говорится, что гипоталамус располагается под таламусом, вдоль стенок третьего желудочка. Он связан с ножкой гипофиза, который свисает ниже основания мозга, прямо над сводом вашего рта (рис. 15.2). Хотя масса этой крошечной группы ядер составляет менее 1% от массы мозга, влияние гипоталамуса на физиологию тела огромно. Давайте кратко рассмотрим гипоталамус, а затем сфокусируемся на некоторых способах его сильного влияния.

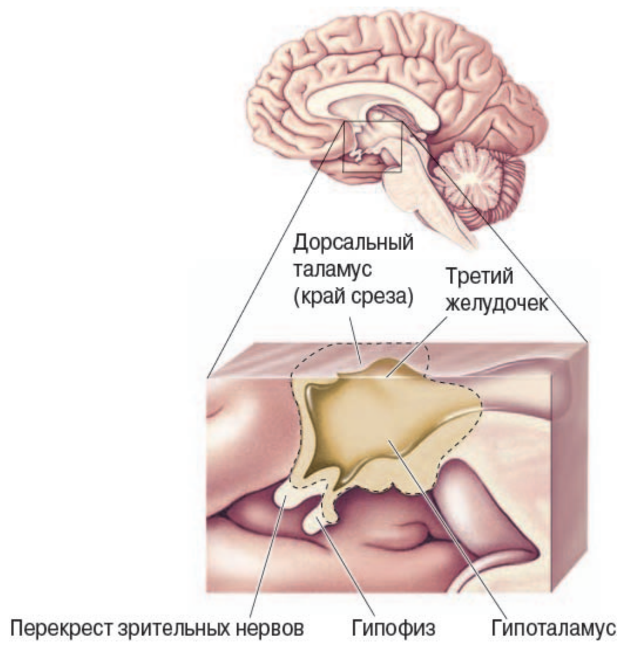


***Рис. 15.2.* Расположение гипоталамуса и гипофиза.** Показан срединный сагиттальный срез мозга. Обратите внимание, что гипоталамус, границы которого обозначены пунктирной линией, образует стенку третьего желудочка и находится ниже дорсального таламуса

Общие сведения о гипоталамусе

Гипоталамус и дорсальный таламус соседствуют друг с другом, но их функции очень разнятся. Мы узнали в предыдущих семи главах, что дорсальный таламус находится на пути всех двухточечных путей, целью которых является неокортекс. Соответственно, разрушение небольшой части дорсального таламуса может привести к дискретной сенсорной или моторной недостаточности, такой как небольшое слепое пятно или отсутствие

ощущений на участке кожи. Напротив, гипоталамус объединяет *соматические и висцеральные реакции в соответствии с потребностями головного мозга.* Крошечное поражение гипоталамуса может привести к серьезным, и часто фатальным, нарушениям широко распространенных функций организма.

Гомеостаз

Жизненные потребности млекопитающих включают в себя небольшой диапазон температур тела и состава крови. Гипоталамус регулирует эти уровни в ответ на изменения внешней среды. Этот регуляторный процесс называется **гомеостазом**, поддержанием внутренней среды организма в узком физиологическом диапазоне.

Рассмотрим терморегуляцию. Биохимические реакции во многих клетках организма тонко настроены на температуру около 37 °C. Отклонение более чем на несколько градусов в любом направлении, может стать катастрофическим. Термочувствительные клетки в гипоталамусе обнаруживают изменения температуры мозга и организуют соответствующие реакции. Например, если вы гуляете голышом по снегу, гипоталамус выдает команды, которые заставляют вас дрожать (вырабатывать тепло в мышцах), покрываться гусиной кожей (бесполезная попытка распустить ваш несуществующий мех для лучшей изоляции – рефлекс, наследие наших волосатых предков) и синеть (направлять кровь *от* холодных поверхностных тканей внутрь, чтобы сохранить теплой чувствительную часть тела). И наоборот, когда вы идете на пробежку в тропиках, гипоталамус активирует механизмы потери тепла, которые заставляют вас краснеть (направляя кровь *к* поверхностным тканям, где тепло может рассеиваться) и потеть (охлаждать кожу с помощью испарения).

Другими примерами гомеостаза являются жесткая регуляция объема крови, давления, ее солености, кислотности, уровней кислорода и глюкозы. Средства, с помощью которых гипоталамус достигает этих различных типов регуляции, чрезвычайно разнообразны.

Строение и связи гипоталамуса

Каждая сторона гипоталамуса имеет три функциональные зоны: латеральную, медиальную и перивентрикулярную (рис. 15.3). Латеральные и медиальные зоны имеют обширные соединения со стволом мозга и конечным мозгом и регулируют определенные типы поведения, как мы увидим в главе 16. Здесь мы имеем дело только с третьей зоной, которая фактически получает б*о*льшую часть своих входов от остальных других.

Перивентрикулярная зона названа так потому, что, за исключением тонкого пучка нейронов, отодвинутых в сторону зрительным трактом (так называемым *супраоптическим ядром*), клетки этой области лежат непосред-

ственно рядом со стенкой третьего желудочка. Внутри этой зоны находится сложная смесь нейронов с различными функциями. Одна группа клеток представляет собой *супрахиазматическое ядро* (*СХЯ*), которое находится чуть выше зрительного перекреста. Эти клетки получают прямую иннервацию от сетчатки и функционируют для синхронизации циркадных ритмов с суточным циклом дня-ночи (см. главу 19). Другие клетки в перивентрикулярной зоне контролируют ВНС и регулируют симпатическую и парасимпатическую иннервацию висцеральных органов. Клетки третьей группы, называемые *нейросекреторными нейронами*, протягивают аксоны вниз к ножке гипофиза. Это клетки, на которые мы теперь обратим наше внимание.

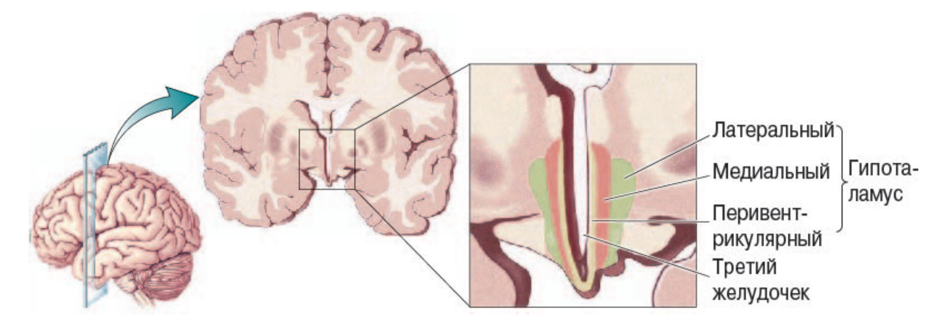


Рис. 15.3. Зоны гипоталамуса. Гипоталамус имеет три функциональные зоны: латеральную, медиальную и перивентрикулярную. Перивентикулярная зона получает входящие сигналы из других зон, ствола мозга и конечного мозга. Нейросекреторные клетки в перивентрикулярной зоне секретируют гормоны в кровоток. Другие перивентрикулярные клетки управляют вегетативной нервной системой

Пути к гипофизу

Мы говорили, что гипофиз висит под основанием мозга, если мозг вынуть из головы. Однако в живом мозге гипофиз осторожно удерживается в костном кармане в основании черепа. Он требует особой защиты, потому что является “рупором”, с помощью которого бóльшая часть гипоталамуса “общается” с телом. У гипофиза есть две доли — передняя и задняя. Гипоталамус по-разному управляет этими двумя долями.

Гипоталамический контроль задней доли гипофиза

Самые крупные из гипоталамических нейросекреторных клеток, **магноцеллюлярные нейросекреторные клетки**, протягивают аксоны вниз по ножке гипофиза в его заднюю долю (рис. 15.4). В конце 1930-х г. Эрнст и Берта Шаррер, работавшие во Франкфуртском университете в Германии, предположили, что эти нейроны высвобождают химические вещества непосредственно в капилляры задней доли. На то время это была довольно

радикальная идея. Было хорошо известно, что железы выделяют в кровоток химические посредники, называемые *гормонами*, но никто не думал, что нейрон может действовать как железа, или что нейромедиатор может действовать как гормон. Тем не менее Шарреры оказались правы. Вещества, высвобождаемые в кровь нейронами, теперь называются **нейрогормонами**.

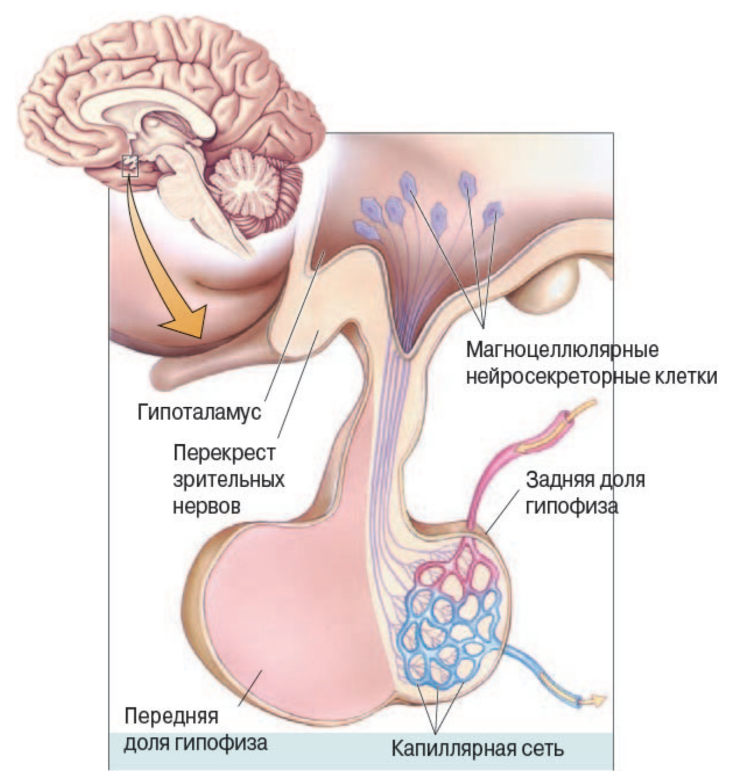


Рис. 15.4. **Магноцеллюлярные нейросекреторные клетки гипоталамуса.** Это часть сагиттального среза гипоталамуса и гипофиза. Магноцеллюлярные нейросекреторные клетки секретируют окситоцин и вазопрессин непосредственно в капилляры задней доли гипофиза

Магноцеллюлярные нейросекреторные клетки выделяют в кровоток два нейрогормона: окситоцин и вазопрессин. Эти химические вещества представляют собой пептиды, каждый из которых представлен последовательностью из девяти аминокислот. **Окситоцин** иногда называют "гормоном любви", потому что его уровень возрастает во время сексуального или интимного поведения и обеспечивает социальные связи (более подробно обсуждается в главе 17). У женщин он также играет решающую роль на заключительных этапах родов, заставляя матку сокращаться и облегчая вы-

ход плода. Он также стимулирует выведение молока из молочных желез. Все кормящие матери знают о комплексном рефлексе "выделения молока", в котором задействованы окситоцин-секретирующие нейроны гипоталамуса. Выработка окситоцина может стимулироваться соматическими ощущениями, вызванными грудным ребенком. Но вид или голос ребенка (даже чужого) также могут вызвать лактацию даже без сознательного контроля матери. В каждом случае информация о сенсорном раздражителе (соматическом, визуальном или слуховом) достигает коры головного мозга через обычный путь — таламус, и кора в конечном итоге стимулирует гипоталамус, который вызывает высвобождение окситоцина. Кора также может подавлять функции гипоталамуса, например, когда тревога подавляет выделение молока.

Вазопрессин, также называемый **антидиуретическим гормоном (АДГ),** регулирует объем крови и концентрацию в ней соли. Когда организм лишен воды, объем крови уменьшается, и концентрация соли в крови повышается. Эти изменения обнаруживаются рецепторами давления в сердечно-сосудистой системе и клетками в гипоталамусе, чувствительными к концентрации соли, соответственно. Вазопрессин-содержащие нейроны получают информацию об этих изменениях и реагируют, высвобождая вазопрессин, который воздействует непосредственно на почки и ведет к задержке воды и сокращению производства мочи.

В условиях понижения объема и давления крови сообщение между мозгом и почками происходит в обоих направлениях (рис. 15.5). Почки секретируют фермент, называемый *ренин*, в кровь. Повышенный уровень ренина запускает последовательность биохимических реакций в крови. *Ангиотензиноген*, длинный белок, выделяемый печенью, преобразуется ренином в *ангиотензин I*, который далее разрушается, образуя другой небольшой пептидный гормон, *ангиотензин II*. Ангиотензин II оказывает прямое действие на почки и кровеносные сосуды, способствуя повышению кровяного давления. Но ангиотензин II в крови также обнаруживается *субфорникальным органом*, частью конечного мозга, у которой отсутствует гематоэнцефалический барьер. Клетки субфорникального органа проецируют аксоны в гипоталамус, где они активируют, помимо прочего, вазопрессин-содержащие нейросекреторные клетки. Кроме того, субфорникальный орган активирует клетки в латеральной области гипоталамуса, каким-то образом создавая ощущение сильной жажды, мотивируя употребление жидкости. Возможно, это трудно принять, но это — правда: определенной мерой наш мозг контролируется нашими почками! Данный пример также показывает, что средства, с помощью которых гипоталамус поддерживает гомеостаз, выходят за рамки контроля внутренних органов и могут включать в себя поведенческие реакции. В главе 16 мы рассмотрим подробно, как гипоталамус влияет на поведение.

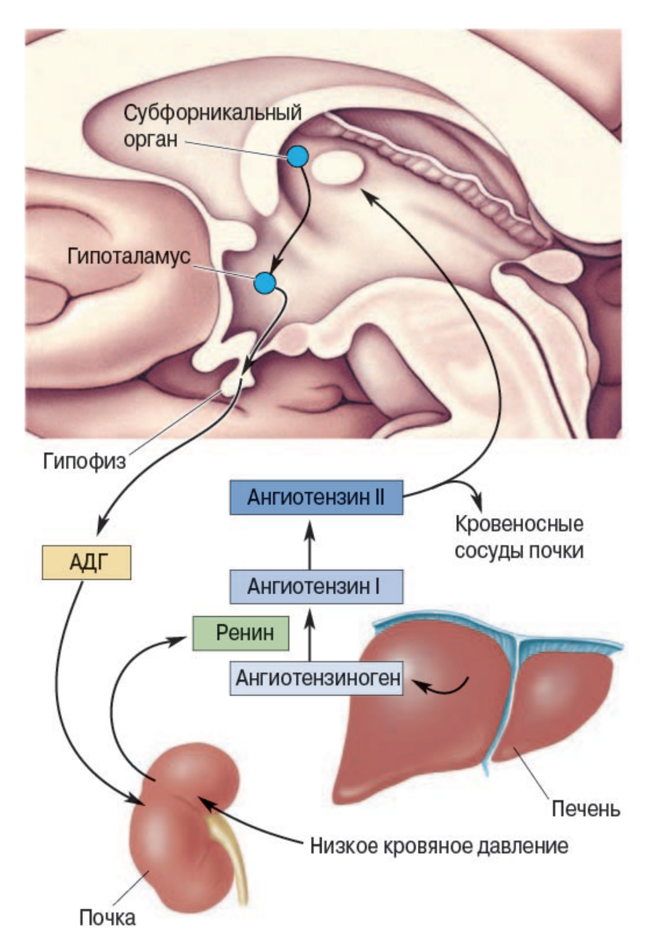


***Рис. 15.5.* Связь между почками и мозгом.** В условиях пониженного кровяного объема или давления почка выделяет в кровоток ренин. Ренин в крови способствует синтезу пептида ангиотензина II, который возбуждает нейроны в субфорникальном органе. Субфорникальные нейроны стимулируют гипоталамус, вызывая повышение уровня вазопрессина (АДГ) и чувство жажды

Гипоталамический контроль передней доли гипофизом

В отличие от задней доли гипофиза, которая действительно является частью мозга, его передняя доля фактически представляет собой железу. Клетки передней доли синтезируют и выделяют широкий спектр гормонов, которые регулируют секрецию других желез во всем организме (образуя вместе эндокринную систему). Гормоны гипофиза действуют на гонады – щитовидные железы, надпочечники и молочные железы (табл. 15.1). По этой причине передняя доля гипофиза традиционно считается "глав-

ной железой" тела. Но чем контролируется передний гипофиз? Секреторным гипоталамусом. *Гипоталамус сам по себе является главной железой эндокринной системы.*

Таблица 15.1. Гормоны переднего гипофиза

Гормоны	Цель	Действия
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	Гонады	Овуляция, сперматогенез
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	Гонады	Созревание яйцеклетки и спермы
Тиреотропный гормон (ТТГ)	Щитовидная железа	Секреция тироксина (повышение уровня метаболизма)
Адренокортикотропный гормон (АКТГ), также называемый кортикотропин	Кора надпочечников	Секреция кортизола (мобилизация энергетических запасов, подавление иммунной системы, другие действия)
Гормон роста (ГР)	Все клетки	Стимуляция синтеза белков
Пролактин	Молочные железы	Рост желез и секреция молока

Передняя доля гипофиза находится под контролем нейронов перивентрикулярной области, называемых **парвоцеллюлярными нейросекреторными клетками**. Эти нейроны гипоталамуса не протягивают аксоны в переднюю долю; вместо этого они общаются со своими мишенями через кровоток (рис. 15.6). Эти нейроны выделяют то, что называется **гипофизотропными гормонами**, в специально приспособленную капиллярную сеть в основании третьего желудочка. Эти крошечные кровеносные сосуды проходят вниз по ножке гипофиза и разветвляются в передней доле. Эта сеть кровеносных сосудов называется **гипоталамо-гипофизарной портальной циркуляцией**. Гипофизотропные гормоны, выделенные гипоталамическими нейронами в портальную циркуляцию, перемещаются вниз по кровотоку, пока не связываются с определенными рецепторами на поверхности клеток гипофиза. Активация этих рецепторов заставляет клетки гипофиза либо секретировать гормоны в системный кровоток, либо прекращать их секрецию.

Регулирование работы надпочечников демонстрирует, как работает эта система. Надпочечные железы, расположенные над почками, состоят из двух частей: оболочки, называемой **корковым веществом надпочечников**, и центра, называемого **мозговым веществом надпочечников**. Кора надпочечников выделяет стероидный гормон **кортизол**, который, высво-

бождаясь в кровоток, распространяется по всему организму, чтобы мобилизовать энергетические резервы и подавлять иммунную систему, подготавливая нас к тому, чтобы справляться с различными стрессовыми ситуациями. Фактически хорошим стимулом для выделения кортизола является стресс, начиная от физиологического, такого как потеря крови, до положительной эмоциональной стимуляции, такой как влюбленность, и психологического стресса, как беспокойство по поводу предстоящего экзамена.

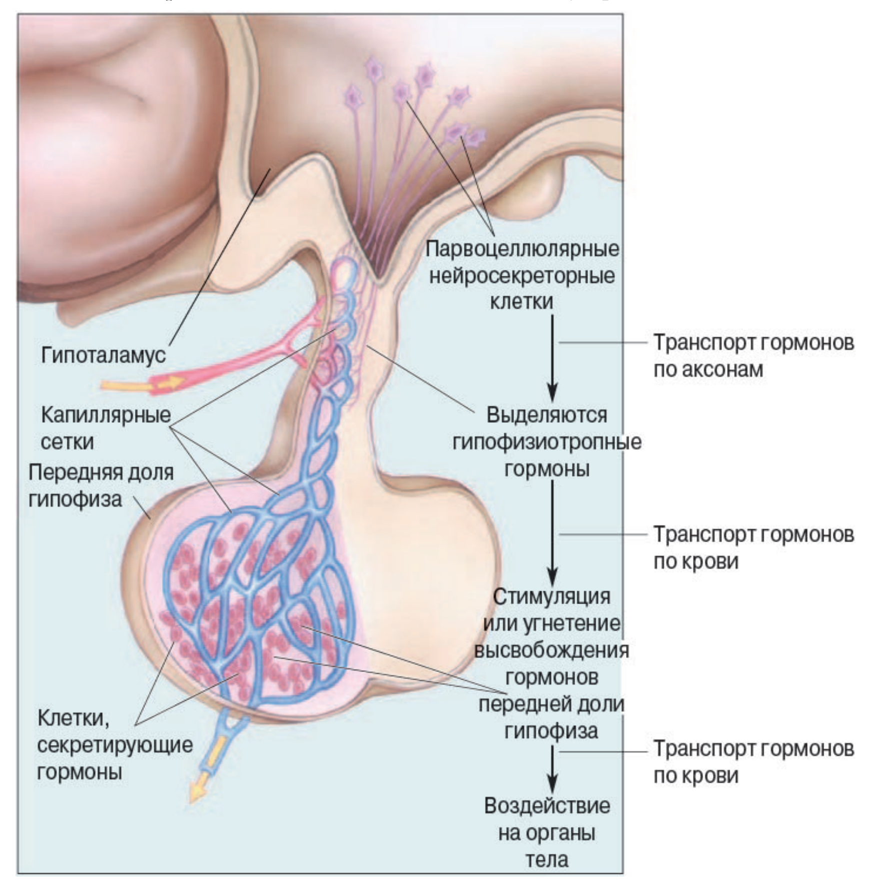


Рис. 15.6. **Парвоцеллюлярные нейросекреторные клетки гипоталамуса.** Парвоцеллюлярные нейросекреторные клетки секретируют гипофизотропные гормоны в специализированный слой капилляров гипоталамо-гипофизарного портального кровообращения. Эти гормоны перемещаются в переднюю долю гипофиза, где вызывают или ингибируют высвобождение гормонов гипофиза из секреторных клеток

Парвоцеллюлярные нейросекреторные клетки, которые контролируют кору надпочечников, определяют, является стимул стрессом или нет (что

видно по высвобождению кортизола). Эти нейроны находятся в перивентрикулярном гипоталамусе и выделяют в портальную циркуляцию крови пептид, называемый *кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ)*. КРГ перемещается на небольшое расстояние до переднего гипофиза, где в течение примерно 15 с вызывает выделение *кортикотропина* или *адренокортикотропного гормона* (*АКТГ*). АКТГ попадает в системное кровообращение и перемещается в кору надпочечников, где за несколько минут стимулирует выделение кортизола (рис. 15.7).

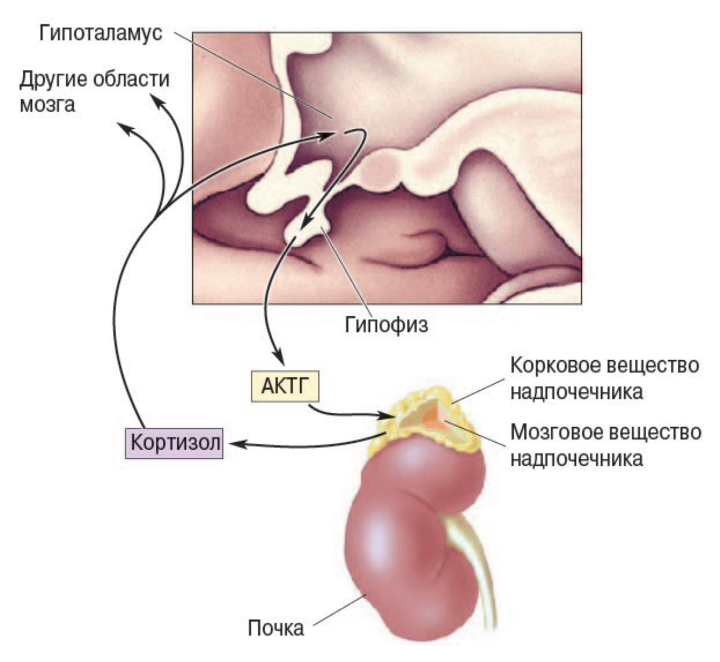


Рис. 15.7. **Реакция на стресс.** В условиях физиологической, эмоциональной и психологической стимуляции, или стресса, перивентрикулярный гипоталамус выделяет кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) в гипоталамо-гипофизарную портальную циркуляцию. Это вызывает выделение адренокортикотропного гормона (АКТГ) в системный кровоток. АКТГ стимулирует выделение кортизола из коры надпочечников. Кортизол может действовать непосредственно на гипоталамические нейроны, как и на другие нейроны в любом другом месте мозга

Уровень кортизола в крови до некоторой степени саморегулируется. Кортизол представляет собой *стероид* – класс биохимических веществ, производных холестерина. Таким образом, кортизол являет собой липофильную ("жироподобную") молекулу, которая легко растворяется в липидных мембранах и пересекает гематоэнцефалический барьер. В мозге кортизол взаимодействует со специальными рецепторами, которые инги-

бируют высвобождение КРГ, таким образом, обеспечивая не слишком высокое повышение уровня циркулирующего кортизола. Врачи должны помнить о таком способе обратной регуляции, когда назначают преднизолон, синтетическую форму кортизола. Преднизолон — сильное лекарство, часто используемое для подавления воспаления. Однако после его приема в течение нескольких дней преднизолон циркулирует в кровотоке, обманывая мозг, который думает, что уровень естественно выделенного кортизола слишком высок и прекращает выброс КРГ, блокируя кору надпочечников.

Резкое прекращение лечения преднизолоном не дает коре надпочечников достаточно времени для повышения производства кортизола и, таким образом, может привести к тому, что называется *надпочечниковой недостаточностью.* Среди симптомов недостаточности надпочечников — тяжелая боль в животе и диарея, чрезвычайно низкое кровяное давление, расстройства настроения и личности. Недостаточность надпочечников также является признаком редкого заболевания — *болезни Аддисона*, названного так в честь Томаса Аддисона, британского врача, который впервые описал это состояние в 1849 г. Аддисон узнал, что одной из причин данной симптоматики является дегенерация надпочечников. Пожалуй, самым известным пациентом, страдающим болезнью Аддисона, был президент США Джон Ф. Кеннеди. Кеннеди нуждался в ежедневном приеме заместительной гормональной терапии, чтобы компенсировать потерю кортизола, что скрывалось во время его президентства с целью сохранить представление о нем как о молодом, энергичном человеке.

Обратной стороной надпочечниковой недостаточности является состояние, называемое *болезнью Кушинга* (или болезнью Иценко–Кушинга), которая вызывается дисфункцией гипофиза, приводящей к повышенному уровню АКТГ и, как следствие, кортизола. Симптомы включают в себя быстрый набор веса, подавление иммунитета, бессонницу, нарушение памяти и раздражительность. Неудивительно, что симптомы болезни Кушинга являются распространенным побочным эффектом лечения преднизолоном. Множественные изменения в поведении, вызванные чрезмерно высоким (или слишком низким) содержанием кортизола, могут быть объяснены тем фактом, что нейроны с рецепторами кортизола широко представлены во всем мозге, а не только в гипоталамусе. В других локациях ЦНС кортизол оказывает значительное влияние на активность нейронов. Таким образом, мы видим, что высвобождение гипофизотропных гормонов секреторными клетками гипоталамуса может привести к распространенным изменениям физиологии как тела, так и мозга (врезка 15.1).



Врезка 15.1. **Это интересно**

Стресс и мозг

Биологический стресс создается мозгом как реакция на реальные или воображаемые стимулы. Многие физиологические реакции, связанные со стрессом, в первую очередь защищают организм и мозг от опасностей, вызвавших стресс. Но хроническая подверженность стрессу может иметь и коварные вредные последствия. Нейроученые только подошли к пониманию взаимосвязи между стрессом, мозгом и нарушениями в мозге.

Стресс приводит к выделению стероидного гормона кортизола корой надпочечников. Кортизол попадает в мозг через кровоток и связывается с рецепторами в цитоплазме многих нейронов. Активированные рецепторы попадают в ядро клетки, где стимулируют транскрипцию гена и в конечном счете синтез белка. Одним из последствий действия кортизола является то, что нейроны впускают больше Ca^{2+} через потенциал-зависимые ионные каналы. Это может быть связано с прямыми изменениями в каналах или (косвенно) вызвано изменениями в энергетическом метаболизме клетки. Каким бы ни был механизм, скорей всего, в краткосрочной перспективе кортизол помогает мозгу лучше справляться со стрессом — возможно, помогая ему понять, как можно избежать его!

Но как насчет последствий хронического неотвратимого стресса? В главе 6 мы узнали, что слишком большое количество кальция может иметь плохие последствия. Если нейроны перегружены кальцием, они умирают (эксайтотоксичность). Естественно, возникает вопрос: может ли кортизол убить? Брюс Мак-Эвен с коллегами из Университета Рокфеллера, Роберт Сапольски с коллегами из Стэнфордского университета изучили этот вопрос на примере мозга крысы. Они обнаружили, что ежедневные инъекции кортикостерона (крысиного кортизола) в течение нескольких недель вызвали засыхание дендритов многих нейронов с рецепторами кортикостерона. Через несколько недель эти клетки начали умирать. Аналогичный результат был обнаружен, когда вместо ежедневных инъекций гормона крысы каждый день подвергались стрессу.

Изучение Сапольски бабуинов в Кении выявило дальнейшие тяжелые последствия хронического стресса. В дикой природе бабуины придерживаются сложной социальной иерархии, и подчиненные самцы по возможности избегают доминантных самцов. В течение одного года (во время сильного скачка популяции бабуинов) местные жители поместили многих животных в клетки, чтобы они не уничтожали их урожай. Из-за невозможности избегать в клетках “верховных бабуинов” многие из подчиненных самцов впоследствии умерли — не от ран или недоедания, а, по-видимому, из-за серьезных, вызванных стрессом последствий. У них обнаруживались язвы желудка, колиты, увеличение надпочечников и обширная дегенерация нейронов в гиппокампе. Дальнейшие исследования показали, что именно прямое воздействие кортизола разрушает гиппокамп. Это воздействие кортизола и стресса напоминает воздействие старения на мозг. На самом деле исследования ясно показали, что хронический стресс вызывает преждевременное старение мозга.

Воздействие на людей ужасов баталий, сексуального и любого другого вида экстремального насилия может привести к посттравматическому стрессовому расстройству, симптомам повышенной тревоги, нарушениям памяти и навязчивым идеям. Исследования в области томографии постоянно обнаруживают дегенеративные изменения в мозге жертв, особенно в гиппокампе. В главе 22 мы увидим, что стресс и реакция мозга на него играют центральную роль в ряде психических расстройств.

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Помимо контроля за ингредиентами гормонального супа, который течет в наших венах, перивентрикулярная зона гипоталамуса также контролирует **вегетативную (автономную) нервную систему (ВНС).** ВНС представляет собой обширную сеть взаимосвязанных нейронов, которые широко представлены внутри тела. Ее название произошло от греческого слова *автономная* (грубо говоря, “независимая”); ее автономные функции, как правило, осуществляются независимо от произвольного контроля сознания. Эти функции также являются высоко скоординированными. Представьте себе внезапный кризис. На утреннем уроке, когда вы погружены в кроссворд, преподаватель неожиданно вызывает вас к доске, заставляя решать, как вам кажется, нерешаемое уравнение. Вы столкнулись с классической ситуацией “бей или беги”, и ваше тело реагирует соответственно, даже когда ваш сознательный ум лихорадочно просчитывает: пройти через это унижение или избежать его. Ваша ВНС запускает множество физиологических реакций, включая повышение частоты сердечных сокращений и повышение артериального давления, подавление функции пищеварения и мобилизацию запасов глюкозы. Все эти реакции выполняются **симпатическим отделом** ВНС. Теперь представьте свое облегчение, когда внезапно раздается звонок, спасающий вас от крайнего стыда и гнева преподавателя. Вы садитесь назад на свое место, глубоко дышите и узнаёте решение за 24 с. В течение нескольких минут ваши симпатические реакции снижаются до низкого уровня, а функции вашего **парасимпатического отдела** снова начинают восстанавливаться: ваш сердечный ритм замедляется, а кровяное давление падает, пищеварение усиленно работает над завтраком, и вы прекращаете потеть.

Обратите внимание, что вы, возможно, не вставали со своего стула на протяжении всего этого неприятного события. Может быть, вы даже не пошевелили карандашом. Но внутренняя работа вашего тела резко изменилась. В отличие от *соматической двигательной системы*, чьи альфа-мотонейроны могут быстро возбуждать скелетные мышцы с высокой точностью, действия ВНС обычно являются многочисленными, широко распространенными и относительно медленными. Поэтому ВНС работает в расширенных рамках

пространства и времени. Кроме того, в отличие от соматической двигательной системы, которая может возбуждать только свои периферийные цели, ВНС уравновешивает синаптическое возбуждение и торможение для достижения широко скоординированного и градуированного контроля.

Цепи ВНС

Вместе соматическая двигательная система и ВНС образуют общий нейронный выход ЦНС. Соматическая двигательная система имеет одну функцию: она иннервирует и управляет волокнами скелетных мышц. Перед ВНС стоит сложная задача управлять *каждой отдельной* тканью и органом в теле, которая имеет иннервацию. Обе системы содержат двигательные нейроны в головном мозге, посылающие команды более низким двигательным нейронам, которые фактически иннервируют структуры-мишени за пределами нервной системы. Однако они имеют некоторые интересные отличия (рис. 15.8).

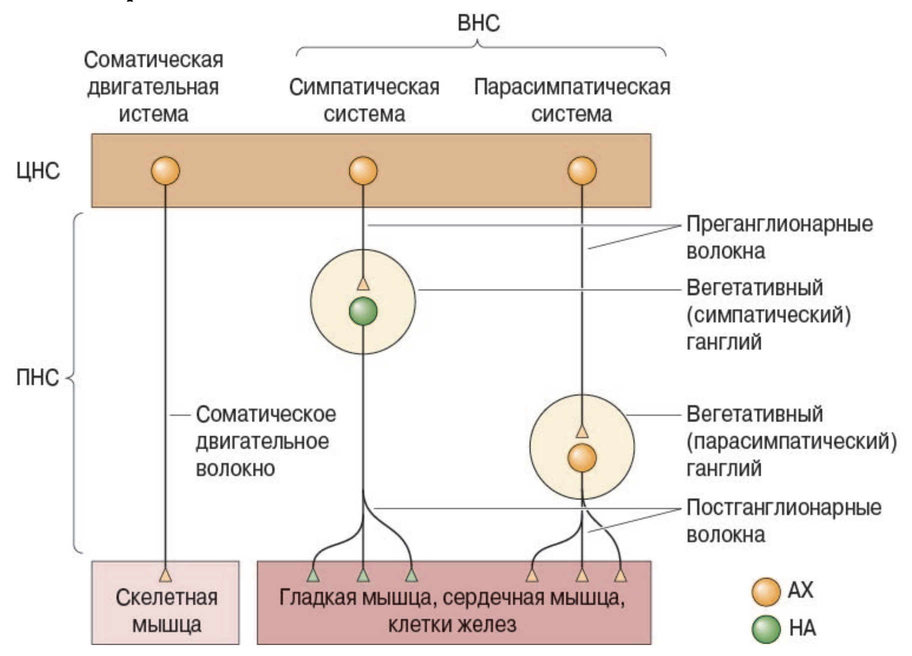


Рис. 15.8. **Организация трех выходов нейронов в ЦНС.** Единственным выходом соматической моторной системы являются нижние двигательные нейроны в вентральном роге спинного мозга и ствола мозга, которые контролируют скелетную мышцу. Висцеральные функции, такие как слюноотделение, потоотделение и стимуляция половых органов, зависят от симпатического и парасимпатического отделов ВНС, чьи нижние двигательные нейроны (т.е. постганглионарные нейроны) лежат вне ЦНС, в вегетативных ганглиях

Тела клеток всех соматических нижних двигательных нейронов расположены в ЦНС: либо в вентральном роге спинного мозга, либо в стволе мозга. Тела клеток всех вегетативных нижних моторных нейронов лежат за пределами центральной нервной системы, в клеточных скоплениях, называемых **вегетативными ганглиями**. Нейроны в этих ганглиях называются **постганглионарными нейронами**. Постганглионарные нейроны управляются **преганглионарными нейронами**, чьи клеточные тела находятся в спинном мозге и стволе мозга. Таким образом, соматическая двигательная система контролирует свои мишени (скелетные мышцы) по *моносинаптическому пути*, в то время как ВНС влияет на свои цели (гладкие мышцы, сердечную мышцу и железы), используя *дисинаптический путь*.

Симпатический и парасимпатический отделы

Симпатический и парасимпатические отделы действуют параллельно, но используют пути, которые весьма отличаются своими структурами и нейромедиаторными системами. Преганглионарные аксоны симпатического отдела берут начало только из средней трети спинного мозга (грудные и поясничные сегменты). В отличие от них, преганглионарные аксоны парасимпатического отдела берут начало только из ствола мозга и нижних (крестцовых) сегментов спинного мозга, поэтому обе системы анатомически дополняют друг друга (рис. 15.9).

Преганглионарные нейроны симпатического отдела лежат внутри *интермедиолатерального серого вещества* спинного мозга. Они посылают свои аксоны через передние корешки, формируя синапсы на нейронах в ганглии **симпатической цепи**, которая находится сразу за позвоночником, или внутри сопутствующих ганглий, обнаруженных в брюшной полости. Со своей стороны, преганглионарные парасимпатические нейроны находятся в разных ядрах ствола мозга и нижнего (крестцового) отдела спинного мозга, а их аксоны проходят в составе нескольких черепных нервов, а также нервов крестцового отдела спинного мозга. Парасимпатические преганглионарные аксоны проходят гораздо дальше, чем симпатические аксоны, потому что парасимпатические ганглии обычно расположены в их органах-мишенях или рядом с ними (см. рис. 15.8 и 15.9).

ВНС иннервирует три типа тканей: железы, гладкие мышцы и сердечную мышцу. Таким образом, почти каждая часть тела является мишенью ВНС, как показано на рис. 15.9. Вегетативная нервная система:

- иннервирует секреторные железы (слюнные, потовые, слезные и различные железы слизистых оболочек);
- иннервирует сердце и кровеносные сосуды для регулирования артериального давления и кровообращения;

- иннервирует бронхи легких для удовлетворения потребностей тела в кислороде;
- регулирует пищеварительные и метаболические функции печени, желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы;
- регулирует функции почек, мочевого пузыря, толстой и прямой кишки;
- играет основную роль в сексуальных реакциях гениталий и репродуктивных органов;
- взаимодействует с иммунной системой организма.

Физиологические эффекты симпатического и парасимпатического отделов в целом противостоят друг другу. Симпатический отдел, как правило, наиболее активен во время кризиса, реального или воображаемого. Сопутствующее ему поведение можно суммировать с помощью простой (но эффективной) мнемограммы 4Б, используемой студентами-медиками: бей, беги, бойся или блуди (занимайся сексом). Парасимпатический отдел облегчает различные, не относящиеся к перечисленным выше, процессы, такие как пищеварение, рост, иммунные реакции и сохранение энергии. В большинстве случаев уровни активности двух отделов ВНР являются взаимодополняющими: если один из них высокий, то второй, как правило, низкий, и наоборот. Симпатический отдел очень быстро мобилизует организм на краткосрочную чрезвычайную ситуацию за счет процессов, которые поддерживают его здоровье в долгосрочной перспективе. Парасимпатический отдел работает размеренно ради долгосрочного блага. Оба не могут быть сильно стимулированы одновременно; их общие цели несовместимы. К счастью, нейронные цепи в ЦНС ингибируют активность в одном отделе, когда активен второй.

Некоторые примеры показывают, как баланс активности в симпатическом и парасимпатическом отделах контролирует работу органов. Кардиостимулятор в области сердца запускает каждое сердцебиение без помощи нейронов, но оба отдела ВНС иннервируют и модулируют сердцебиение; симпатическая активность приводит к повышению скорости сердцебиения, тогда как парасимпатическая активность замедляет его. Гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта также иннервируются двумя способами, но воздействие на него каждого из отделов противоположно их воздействию на сердце. Движение кишечника и, следовательно, пищеварение стимулируются парасимпатическими аксонами и угнетается симпатическими аксонами. Тем не менее, не все ткани получают иннервацию от обоих отделов ВНС. Например, кровеносные сосуды кожи и потовые железы иннервируются (и возбуждаются) только симпатическими аксонами. Слезные железы иннервируются (и возбуждаются) только парасимпатическим сигналом.

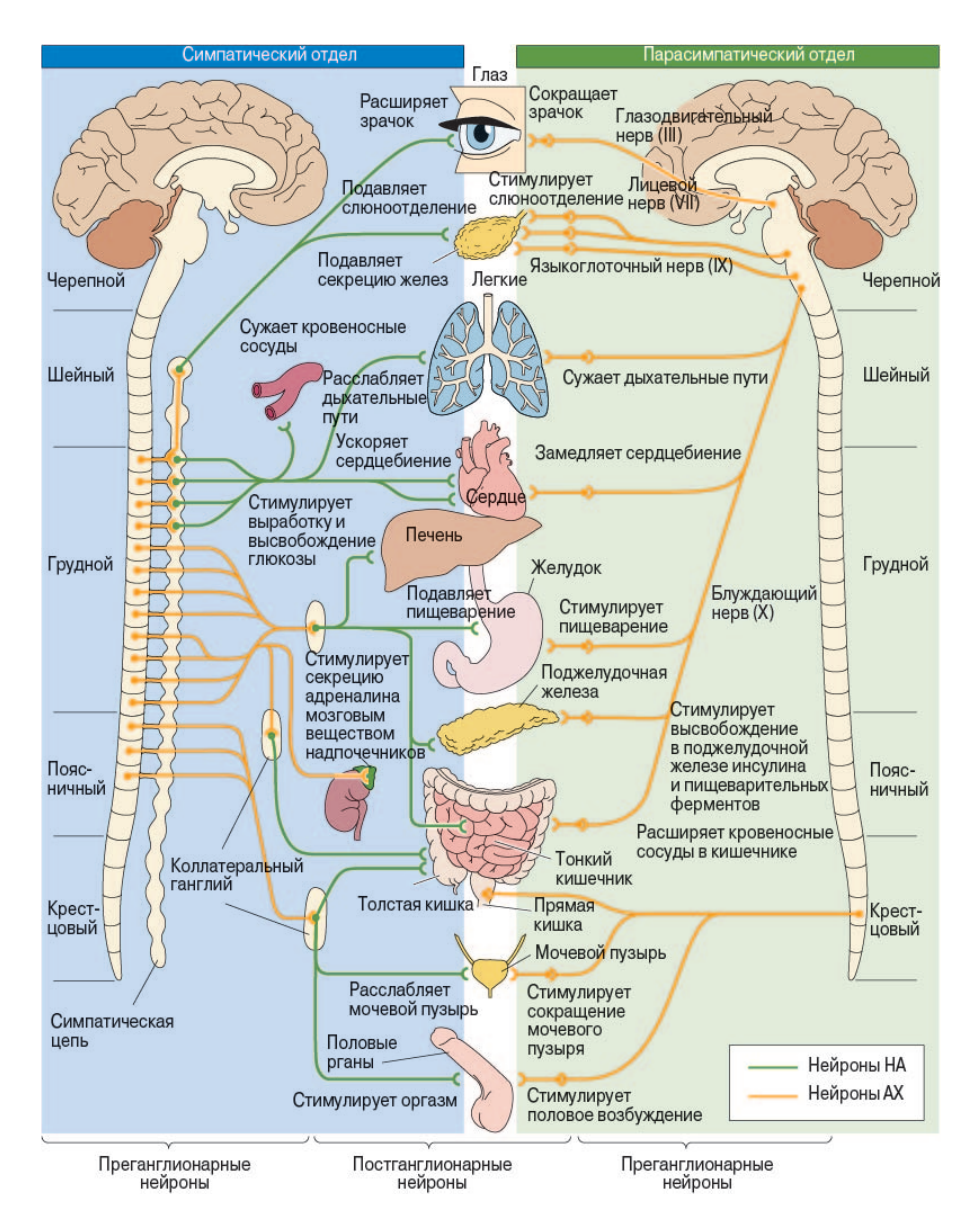


***Рис. 15.9.* Химическое и анатомическое устройство симпатического и парасимпатического отделов ВНС.** Обратите внимание, что преганглионарные входы обоих отделов используют АХ в качестве нейромедиатора. Постганглионарная парасимпатическая иннервация внутренних органов также использует АХ, но постганглионарная симпатическая иннервация использует НА (за исключением иннервации потовых желез и гладкой мускулатуры сосудов в скелетных мышцах, которые используют АХ)

Мозговое вещество надпочечников получает преганглионарную симпатическую иннервацию и при активации секретирует в кровоток адреналин. Обратите внимание на схему иннервации в симпатическом отделе: органы-мишени в грудной полости иннервируются постганглионарными нейронами, исходящими из симпатической цепи, а органы-мишени в брюшной полости иннервируются постганглионарными нейронами, выходящими из сопутствующих ганглиев

Еще одним примером баланса парасимпатической-симпатической активности является любопытный нервный контроль за мужской сексуальной реакцией. Эрекция пениса мужчины – это гидравлический процесс. Эрекция происходит, когда пенис наполняется кровью, что запускается и поддерживается парасимпатической активностью. Удивительно то, что оргазм и эякуляция запускаются *симпатической* активностью. Вы только представьте, как сложно нервной системе организовать весь половой акт; парасимпатическая деятельность позволяет ему начаться (и поддерживает его), но для успешного его завершения необходим переход к симпатичной активности. Тревога и беспокойство, а также сопровождающая их симпатическая активность, как правило, подавляют эрекцию и способствуют эякуляции. Не удивительно, что импотенция и преждевременная эякуляция являются распространенными жалобами мужчин, испытывающих перенапряжение (мы будем обсуждать сексуальное поведение далее в главе 17).

Энтеральный отдел

"Маленький мозг", как иногда называют **энтеральный отдел** ВНС, является уникальной нейронной системой, встроенной в не самое подходящее место – внутреннюю оболочку пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и желчного пузыря. Его образуют две сложные сети, состоящие из сенсорных нервов, интернейронов и вегетативных двигательных нейронов, называемых *межмышечным (ауэрбаховым) сплетением* и *подслизистым (мейсснеровым) сплетением* (рис. 15.10). Эти сети контролируют многие физиологические процессы, задействованные в продвижении и переваривании пищи, от ротового отверстия до анального. Энтеральная система не мала: она содержит около 500 миллионов нейронов – такое же количество, как и во всем спинном мозге!

Если энтеральный отдел ВНС описывают как "мозг" (что может быть и преувеличением), то потому, что он может работать с большой степенью независимости. Сенсорные нейроны кишечника контролируют сжимание и растяжение стенок желудочно-кишечных органов, химический состав желудочного и кишечного содержимого, а также уровень гормонов в крови. Эта информация используется энтеральными цепями вставочных нейронов и двигательными нейронами, которые также содержатся в кишечнике, для регулирования движения гладкой мускулатуры, производства слизи

и пищеварительных секретов, а также регулирования диаметра локальных кровеносных сосудов. Возьмем, к примеру, частично переваренную пиццу, пробивающуюся через тонкий кишечник. Энтеральная нервная система обеспечивает распределение смазывающей слизи и пищеварительных ферментов, работу ритмических (перистальтических) мышечных движений, тщательно перемешивающих пиццу и ферменты, и усиление кишечного кровотока для притока достаточного количества жидкости и транспортировки полученных питательных веществ в остальные части тела.

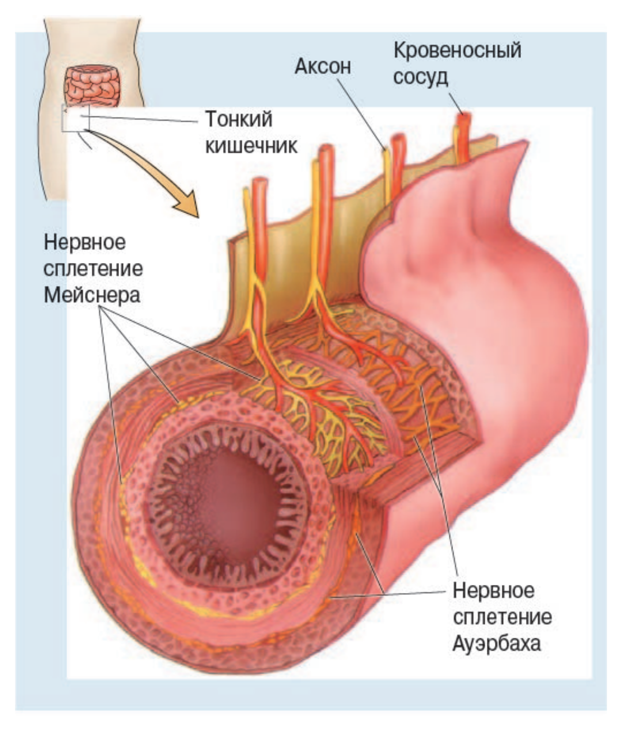


***Рис. 15.10.* Энтеральный отдел ВНС.** Данное поперечное сечение тонкого кишечника показывает две сети энтерального отдела ВНС: межмышечное и подслизистое сплетения. Оба они содержат висцеральные сенсорные и моторные нейроны, которые контролируют функции органов пищеварения

Энтеральный отдел не является полностью вегетативным. Он получает опосредованный сигнал от "настоящего" мозга через аксоны симпатического и парасимпатического отделов. Они обеспечивают дополнительный контроль и могут заменять функции энтерального отдела в некоторых случаях. Например, энтеральная нервная система и пищеварительные функции ингибируются сильной активацией симпатической нервной системы, которая происходит во время сильного стресса.

Центральный контроль за ВНС

Как мы уже говорили, гипоталамус является главным регулятором вегетативных преганглионарных нейронов. Каким-то образом эта миниатюрная структура объединяет разнообразную информацию, которую получает о состоянии тела, предугадывает некоторые из его потребностей и формирует скоординированный набор как нейронных, так и гормональных выходящих сигналов. Важными для вегетативного контроля являются связи перивентрикулярной зоны с ядрами ствола мозга и спинного мозга, которые содержат преганглионарные нейроны симпатического и парасимпатического отделов. **Ядро одиночного тракта**, расположенное в продолговатом мозге и связанное с гипоталамусом, является еще одним важным центром вегетативного контроля. Фактически некоторые вегетативные функции хорошо работают, даже когда ствол мозга отсоединен от прочих структур, расположенных над ним, включая гипоталамус. Ядро одиночного тракта объединяет сенсорную информацию, поступающую от внутренних органов, и координирует сигнал к вегетативным ядрам ствола мозга.

Нейромедиаторы и фармакология вегетативной функции

Даже люди, никогда не слышавшие слово *нейромедиатор,* знают, что означает выражение "получить свою порцию адреналина" (в Великобритании это соединение называется *адреналином*, в то время как в США — *эпинефрином*). Исторически так сложилось, что вегетативная нервная система, вероятно, более чем любая другая часть тела, научила нас, как работают нейромедиаторы. Поскольку ВНС, по сравнению с ЦНС, является относительно простой, мы знаем ее гораздо лучше. Кроме того, нейроны периферических частей ВНС находятся с внешней стороны гематоэнцефалического барьера, поэтому все препараты, поступающие в кровоток, получают к ним прямой доступ. Относительная простота и доступность ВНС привели к более глубокому пониманию механизмов действия препаратов, влияющих на синаптическую передачу.

Преганглионарные нейромедиаторы

Основным медиатором периферийных вегетативных нейронов является *ацетилхолин* (*АХ*) — тот же медиатор, который используется в скелетных нейромышечных соединениях. *Преганглионарные нейроны как симпатического, так и парасимпатического отделов высвобождают АХ.* Немедленный эффект обоснован связыванием АХ с никотиновыми АХ-рецепторами (нАХр), являющимися АХ-зависимыми каналами и генерирующими быстрый возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП), который

обычно запускает потенциал действия в постганглионарной клетке. Это очень напоминает механизмы действия скелетных нейромышечных соединений и препаратов, которые блокируют вегетативные сигналы и нАХр в мышцах (например, кураре).

Однако ганглионарный АХ делает больше работы, чем нейромышечный АХ. Он также активирует мускариновые АХ-рецепторы (мАХр), являющиеся метаботропными (сопряженные с G-белком) рецепторами, которые могут вызывать как открытие, так и закрытие ионных каналов, что приводит к очень медленным ВПСП и ТПСП. Эти медленные эффекты мАХр обычно не очевидны до тех пор, пока преганглионарный нейрон не активируется повторно. Помимо АХ, некоторые преганглионарные терминали выделяют множество небольших нейроактивных пептидов, таких как *нейропептид Y (НПУ)* и *вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП)*. Они также взаимодействуют с рецепторами, сопряженными с G-белком, и могут вызывать небольшие ВПСП, которые длятся несколько минут. Эффекты пептидов являются модуляторными; обычно они не доводят потенциалы мембраны постсинаптических нейронов до пороговых значений, но делают их более восприимчивыми к эффектам быстрых никотиновых рецепторов, когда те присоединяются к ним. Поскольку для стимуляции высвобождения этих модуляторных нейромедиаторов требуется более одного потенциала действия, модель сигнала в преганглионарных нейронах является важной переменной при определении типа вызываемой постганглионарной активности.

Постганглионарные нейромедиаторы

Постганглионарные клетки (вегетативные двигательные нейроны, которые фактически побуждают железы секретировать, сфинктеры сокращаться или расслабляться, и т.д.) используют разные нейромедиаторы в симпатическом и парасимпатическом отделах ВНС. Постганглионарные парасимпатические нейроны высвобождают АХ, но постганглионарные парасимпатические нейроны в большей части симпатического отдела использует *норадреналин (НА)*. Парасимпатический АХ оказывает очень локальное действие на свои мишени и действует полностью через мАХр. Напротив, симпатический НА часто распространяется на большие расстояния, даже в кровь, где может переноситься на большую площадь.

Влияние на вегетативную систему различных препаратов, которые взаимодействуют с холинергической и норадренергической системами, можно достаточно точно предсказать, если хорошо понимать некоторые из вегетативных цепей и химию (см. рис. 15.9). В целом препараты, которые способствуют действию норадреналина или подавляют мускариновые действия ацетилхолина, являются *симпатомиметическими*; они вызывают

эффекты, которые имитируют активацию симпатического отдела ВНС. Например, *атропин*, антагонист мАХр, вызывает такие признаки симпатической активации, как расширение зрачков. Эта реакция возникает из-за смещения баланса активности ВНС к симпатическому отделу, в то время как парасимпатические действия блокируются. С другой стороны, препараты, способствующие мускариновым эффектам АХ *или* ингибирующие действия НА, являются *парасимпатомиметическими*; они вызывают эффекты, которые имитируют активацию парасимпатического отдела ВНС. Например, *пропранолол*, антагонист β рецептора НА, замедляет сердечный ритм и снижает кровяное давление. По этой причине пропранолол иногда используется для предотвращения физиологических проявлений боязни сцены.

Но как насчет известного поступления адреналина? Адреналин (эпинефрин) представляет собой соединение, высвобождаемое в кровь из мозгового вещества надпочечника, при активации преганглионарной симпатической иннервацией. Эпинефрин, происходящий из норэпинефрина (называемого также *норадреналином*), оказывает на ткани-мишени влияние, почти идентичное тому, которое вызывается симпатической активацией. Таким образом, мозговое вещество надпочечников в действительности является не более чем измененным симпатическим ганглием. Вы можете представить, что по мере высвобождения эпинефрина (адреналина), по всему телу начинает проявляться скоординированный набор симпатических эффектов.

ДИФФУЗНЫЕ МОДУЛЯТОРНЫЕ СИСТЕМЫ МОЗГА

Подумайте о том, что происходит, когда вы засыпаете. Внутренние команды: “тебя клонит в сон” и “ты засыпаешь” — это сообщения, которые должны приниматься обширными участками мозга. Для распространения этой информации требуются нейроны с особенно разветвленной сетью аксонов. В мозгу имеется несколько таких групп нейронов, каждая из которых использует конкретный нейромедиатор и вызывает широко распространенные, диффузные, почти блуждающие связи. Вместо того чтобы передавать подробную сенсорную информацию, эти клетки часто выполняют регуляторные функции, модулируя огромные собрания постсинаптических нейронов (в таких структурах, как кора головного мозга, таламус и спинной мозг), чтобы они более или менее возбуждались, действовали более или менее синхронно и т.д. В совокупности они немного напоминают регуляторы громкости, высоких частот и басов в радиоприемнике, которые не меняют лиричности или мелодичности песни, но кардинальным образом влияют и на то, и на другое. Кроме того, другие системы, по-види-

мому, необходимы для различных аспектов контроля движений, памяти, настроения, мотивации и метаболических состояний. Многие психоактивные препараты влияют на эти модуляторные системы, а сами системы занимают видное место в современных теориях о биологической основе некоторых психических расстройств.

Анатомия и функции диффузных модуляторных систем

Диффузные модуляторные системы различаются по своей структуре и функциям, однако имеют некоторые общие черты.

- Ядро каждой системы, как правило, состоит из небольшого набора нейронов (нескольких тысяч).
- Нейроны диффузных систем берут начало из центрального ядра, расположенного в головном мозге, главным образом в стволе мозга.
- Каждый нейрон может влиять на многие другие, потому что у каждого есть аксон, который может контактировать с более чем 100 000 постсинаптических нейронов, разбросанных в мозге на большой площади.
- Синапсы, образуемые многими этими системами, высвобождают молекулы медиатора во внеклеточную жидкость, из-за чего те могут диффундировать к нескольким нейронам, а не ограничиваются одной синаптической щелью.

Мы сосредоточимся на модуляторных системах мозга, которые используют в качестве нейромедиатора норадреналин (НА), серотонин (5-ГТ), дофамин (ДА) или ацетилхолин (АХ). Как говорилось в главе 6, все эти нейромедиаторы активируют конкретные метаботропные (сопряженные с G-белком) рецепторы, и эти рецепторы опосредуют б*о*льшую часть их эффектов; например, мозг имеет в 10–100 раз больше метаботропных АХ-рецепторов, чем ионотропных никотиновых АХ-рецепторов.

Поскольку нейроученые продолжают усиленно работать над тем, чтобы точно определить функции этих систем в поведении, наши объяснения здесь будут лишь самыми общими. Однако совершенно ясно, что функции диффузных модуляторных систем зависят от того, насколько они электрически активны, по отдельности или в сочетании, и какое количество нейромедиатора они способны высвободить (см. врезку 15.2).

Норадренергическое голубое пятно

НА, помимо того, что является нейромедиатором периферической ВНС, также используется в варолиевом мосту нейронами крошечного **го-**

лубого пятна (лат. *locus coeruleus*), названного так из-за пигмента в его клетках. У каждого человека голубое пятно содержит порядка 12 000 нейронов. У нас их два, по одному с каждой стороны.

В середине 1960-х гг. произошел большой прорыв, когда Нильс-Оке Хилларп и Бенгт Фалк из Каролинского института в Швеции разработали метод, который позволил выборочно визуализировать катехоламинергические (норадренергические и дофаминергические) нейроны в гистологических срезах головного мозга (рис. 15.11). Этот анализ показал, что аксоны выходят из голубого пятна несколькими путями, а затем разделяются, иннервируя почти все части головного мозга: всю кору, таламус, гипоталамус, обонятельную луковицу, мозжечок, средний мозг и спинной мозг (рис. 15.12). Учитывая, что каждый из нейронов голубого пятна может создавать более чем 250 000 синапсов, а одна ветвь его аксона может заканчиваться в коре *головного мозга*, тогда как другая достигает коры *мозжечка*, голубое пятно образует одни из самых диффузных связей в мозге! Организация этой цепи настолько отличается от того, что на тот момент было известно о синаптических связях в мозге, что потребовались многие годы исследований, прежде чем мейнстрим нейронаучного сообщества смог смириться с тем, что НА является нейромедиатором в мозге (врезка 15.3).

Кажется, что клетки голубого пятна участвуют в управлении вниманием, возбуждением и циклом сна-бодрствования, а также обучением и памятью, беспокойством и болью, настроением и метаболизмом мозга. Это выглядит так, будто голубое пятно может справиться со всем в одиночку. Но ключевое слово здесь – "участвует", а это может означать почти что угодно. Например, наше сердце, печень, легкие и почки также участвуют в каждой функции мозга, поскольку без них мозг не может выжить. Из-за широко распространенных связей голубое пятно может влиять практически на все части мозга. Но, чтобы понять его реальные функции, мы начнем с определения того, что способно активировать его нейроны. Записи, выполненные на бодрствующих крысах и обезьянах, показывают, что нейроны голубого пятна наиболее сильно активируются новыми, неожиданными, не болевыми сенсорными стимулами из окружающей среды этих животных. Они наименее активны, когда животные не бдительны, просто спокойно сидят, переваривая пищу. Голубое пятно может принимать участие в общем возбуждении мозга в случае интересных событий во внешнем мире. Благодаря тому что НА делает нейроны коры головного мозга более восприимчивыми к значительным сенсорным стимулам, голубое пятно в целом может функционировать для повышения восприимчивости мозга, ускорения обработки информации с помощью двухточечной сенсорной и моторной систем, делая их более эффективными.



Врезка 15.2. Это интересно

Вы — то, что вы едите? Нет, вы едите то, чем являетесь

Похоже, что американцы всегда пытались сбросить вес. На смену высокоуглеводным диетам с пониженным содержанием жира (допустим, бублики), которые всех приводили в ярость в 1990-е гг., пришло низкоуглеводное помешательство (например, омлеты). Изменение вашего питания может изменить потребление калорий и метаболизм организма, а также и функционирование вашего мозга.

Влияние питания на мозг можно лучше понять на примере диффузных модуляторных систем. Рассмотрим серотонин. Серотонин синтезируется в два этапа из пищевой аминокислоты триптофана (см. рис. 6.14). На первой стадии к триптофану с помощью фермента триптофангидроксилазы добавляется гидроксильная группа (OH). Низкая аффинность фермента к триптофану *ограничивает скорость* этого этапа синтеза серотонина — т.е. серотонин может вырабатываться настолько быстро, насколько этот фермент может гидроксилировать триптофан. И триптофана требуется много, чтобы синтетическая реакция проходила как можно быстрее. Однако уровень триптофана в мозге значительно ниже уровня, необходимого для потребностей фермента. Таким образом, скорость синтеза серотонина определяется, в частности, содержанием триптофана в мозге: больше триптофана — больше серотонина, меньше триптофана — меньше серотонина.

Уровень триптофана в мозге контролируется тем, сколько триптофана находится в крови и насколько эффективно он транспортируется через гематоэнцефалический барьер. Триптофан попадает в кровь из белков, которые мы поглощаем с нашим рационом, так что высокобелковая диета приводит к резкому повышению содержания триптофана в крови. Однако, как ни странно, в течение нескольких часов после аппетитной, высокобелковой пищи можно

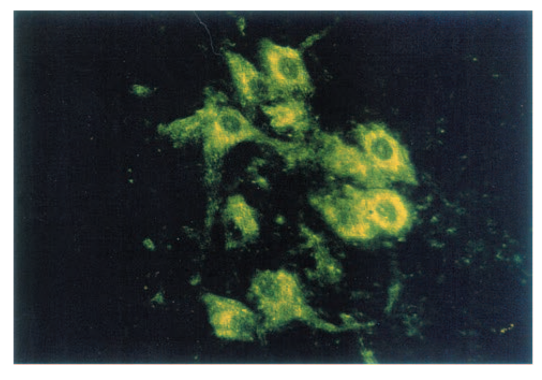


***Рис. 15.11.* Норадреналинсодержащие нейроны голубого пятна.** Реакция норадренергических нейронов на пары формальдегида заставляют их флуоресцировать зеленым светом, позволяя проводить анатомические исследования их широкомасштабных проекций. (*Источник:* изображение предоставлено Dr. Kjell Fuxe)

было наблюдать снижение уровня триптофана (и серотонина) в мозге. Данный парадокс был разрешен Ричардом Вуртманом и его коллегами из Массачусетского технологического института, которые заметили, что несколько других аминокислот (тирозин, фенилаланин, лейцин, изолейцин и валин) конкурируют с триптофаном в прохождении через гематоэнцефалический барьер. Эти другие аминокислоты широко присутствуют в высокобелковой пище и препятствуют проникновению триптофана в мозг. Ситуация менялась в случае употребления высокоуглеводной пищи, которая также содержала некоторые белки. Инсулин, выделяемый поджелудочной железой в качестве реакции на углеводы, снижал в крови уровень аминокислот, конкурирующих с триптофаном. Таким образом, триптофан в крови эффективно переносился в мозг, и уровень серотонина повышался.

Повышение уровня триптофана в мозге связано с улучшением настроения, уменьшением беспокойства и повышением сонливости, вероятно, из-за изменений в уровне серотонина. Нехватка триптофана объясняет феномен углеводной тяги, которая, как считается, присутствует у людей с сезонным аффективным расстройством — угнетением настроения, вызванным сокращением длительности светового дня зимой. Этим также можно объяснить то, почему клинические испытания по лечению ожирения с помощью строгого ограничения углеводов пришлось прекратить из-за жалоб на нарушения настроения (депрессию, раздражительность) и бессонницу.

Основываясь на этих и других наблюдениях, Вуртман и его жена Джудит сделали интригующее предложение о том, что выбор нашего рациона может отражать потребность нашего мозга в серотонине. Согласно этому предположению препараты, повышающие внеклеточный уровень серотонина, могут быть эффективными для снижения веса (а также при депрессии), поскольку они, вероятно, уменьшают потребность организма в углеводах. Позже мы обсудим участие серотонина в регулировании аппетита (в главе 16) и настроения (в главе 22).

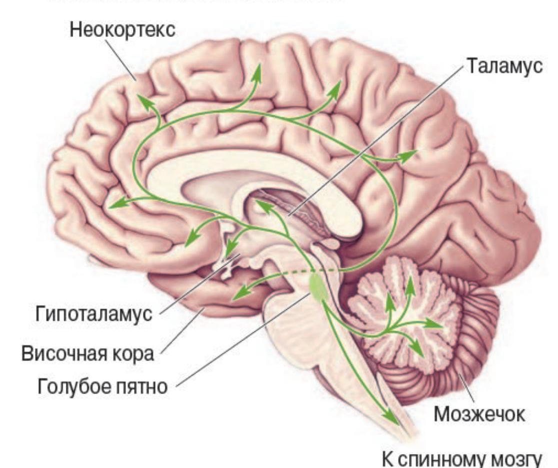
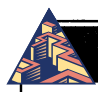


Рис. 15.12. **Норадренергическая диффузная модуляторная система, выходящая из голубого пятна.** Небольшой кластер нейронов голубого пятна проецирует аксоны, которые иннервируют обширные области ЦНС, включая спинной мозг, мозжечок, таламус и кору головного мозга



Врезка 15.3. Дорогой открытий



Изучение центральных норадренергических нейронов

Флойд Блум

К 1930-м гг. норадреналин (НА) был признан нейромедиатором периферической симпатической вегетативной нервной системы, но в головном мозге этот катехоламин оставался не обнаруженным еще три десятилетия. К концу 1950-х гг. химическая нейромедиация в ЦНС понималась как применение к мозгу наиболее изученных на тот момент синапсов — нейромышечных соединений. Тогда ацетилхолин удовлетворял четыре критерия определения нейромедиатора: локализация, копирование действия нейрона, идентичность фармакологии и изменение ионной проницаемости. Но какие еще химические вещества мозг использовал для синапсов, не опосредованных ацетилхолином? НА был обнаружен в мозге и распределен по областям (большое количество в гипоталамусе и небольшое — в коре), что никак не согласовывалось с мнением, что он просто обеспечивает симпатическую иннервацию кровеносных сосудов головного мозга. Но какова же в противном случае была его роль?

Когда в 1962 г. я поступил в Национальный институт здравоохранения (НИЗ), чтобы помешать распространению "Врачебного проекта" на армию, я провел два года, изучая, как нейроны в гипоталамусе, обонятельной луковице и полосатом теле реагируют на НА, воздействующий при помощи микроионофореза. Результаты казались случайными: треть из них начинали генерировать сигналы быстрее, треть — медленнее, а оставшаяся треть вовсе не реагировала. Чего не хватало, так это знаний о том, какие именно нейроны действительно иннервировались НА-волокнами, если они хоть что-то иннервировали. Эта важная информация стала доступна, когда шведские ученые Нильс-Оке Хилларп и Бенгт Фалк разработали гистохимический метод (называемый *формальдегид-индуцированная флуоресценция*), который заставлял моноамины (NE, допамин и серотонин) флуоресцировать при облучении светом с соответствующей длиной волны. Но во влажном климате Вашингтона, округ Колумбия, я не мог воспроизвести их открытие. Поэтому я отправился в Йель с целью испытать различные подходы с использованием электронной микроскопии и авторадиографии, чтобы увидеть, какие нейронные терминали способны накапливать радиоактивный НА — то же самое, что Юлиус Аксельрод сделал для симпатической иннервации гипофиза.

Когда в 1968 г. я вернулся в НИЗ, я узнал достаточно, чтобы предположить, что мозжечковые клетки Пуркинье были мишенями синапсов, использующих НА в качестве нейромедиатора. Это была также наиболее понимаемая область мозга с точки зрения клеточных схем. Вместе с Барри Хоффером, который изучал развитие мозжечка, и Джорджем Сиггинсом, экспертом в области симпатической иннервации периферических кровеносных сосудов, мы приступили к организации опыта, чтобы проверить, как клетки Пуркинье реагируют на НА. Мы обнаружили, что они неизменно реагировали, замедляя свою спонтанную активность. Этот эффект блокировался антагонистом норадреналиновых бета-рецептора и удлинялся ингибиторами обратного захвата НА, и оба эффекта исчезали, когда НА-нейроны уничтожались токсичным 6-гидроксидофамином.

Во время посещения Каролинского института в 1971 г. (год, когда Аксельрод был удостоен Нобелевской премии), я узнал от Ларса Олсона и Кжеля Фукса, что голубое пятно в варолиевом мосту обеспечивает НА-иннервацию мозжечка, а также всего переднего мозга (рис. А). Когда Сиггинс, Хоффер и я электрически стимулировали голубое пятно, сигналы клеток Пуркинье замедлялись, тем самым имитируя эффекты НА при микроионофорезе. Эффект стимуляции голубого пятна терялся, когда запасы НА исчерпывались использованием ингибиторов тирозингидроксилазы или удалялись при помощи 6-гидроксидопамина. Наконец, мы убедились, что НА удовлетворяет критериям определения нейромедиатора. Но действия НА в ЦНС явно сильно отличались от действий "классических" быстрых центральных медиаторных систем. Вместо того чтобы быть строго возбуждающим или тормозящим, НА, казалось, работал на усиление воздействия других афферентных проекций к тем же постсинаптическим мишеням. Менахем Сегал, работающий со мной в НИЗ, пришел к аналогичным выводам о действиях НА в гиппокампе.

Переехав в Институт Солка, я работал со Стивом Фуотом и Гэри Астоном-Джонсом, записывая схемы сигналов нейронов голубого пятна у крыс и саймири в бодрствующем состоянии. Эти эксперименты показали, что нейроны голубого пятна имеют короткие фазовые реакции на новые сенсорные сигналы всех модальностей, постепенно замедляющиеся с потерей внимания и останавливающиеся во время фазы быстрого движения глаз. Фазовый и тонический режимы активности соответствуют химическим порогам возбуждения альфа- (высокочувствительных) и бета- (менее чувствительных) адренергических рецепторов.

Впоследствии, используя иммуногистохимический метод с антителами к ферментам дофамин-бета-гидроксилазы, обнаруженным только в НА-содержащих нейронах, Стив Фуот, Джон Моррисон, Дэвид Льюис и я сгенерировали подробные карты НА-схем в мозге приматов. В отличие от диффузной кортикальной иннервации у грызунов, их данные показали различия в количестве иннервации в определенных областях коры головного мозга с характерной архитектоникой, особенно в поясной и орбитофронтальной коре. Эта карта предполагала, что норадреналиновые афференты от голубого пятна имеют большее влияние на пространственное и визуально-моторное обнаружение, чем на детальное обнаружение сенсорных признаков. Мои занятия в сфере центральных систем катехоламина и болезней мозга, которые продолжаются по сей день, были усилены вычислительными и теоретическими понятиями, разрабатываемыми в настоящее время на основе исследований о роли этих систем в бодрствующем поведении приматов, включая нормальное снижение когнитивной функции, связанное со старением.

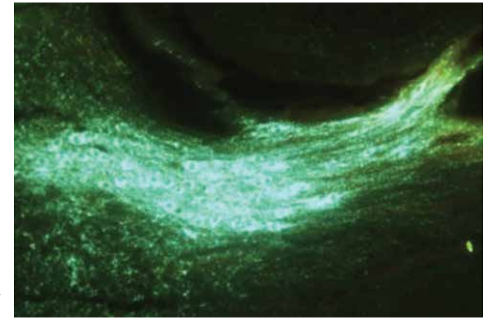


***Рис. А.** Зеленые флуоресцентные NE-нейроны в сагиттальном разрезе голубого пятна у крысы* (Источник: *изображение предоставлено Dr. Floyd Bloom, The Scripps Research Institute)*

Серотонинергические ядра шва

Содержащие серотонин нейроны в основном сгруппированы в девяти **ядрах швах**. *Raphe* по-гречески означает "шов" или "стык", и, действительно, ядра шва лежат по обе стороны от средней линии ствола мозга. Каждое ядро посылает проекции к различным отделам ЦНС (рис. 15.13). Наиболее каудальные из них, в продолговатом мозге, иннервируют спинной мозг, модулируя болевые сенсорные сигналы (см. главу 12, том 2). Наиболее ростральные из них, в варолиевом мосту и среднем мозге, иннервируют большую часть мозга в основном таким же диффузным образом, как и нейроны голубого пятна.

Подобно нейронам голубого пятна, клетки ядер шва быстрее всего возбуждаются во время бодрствования, когда животное в создании и активно. Нейроны шва наиболее спокойны во время сна. Голубое пятно и ядра шва являются частью того, что имеет важное название — *восходящая активирующая ретикулярная система*, которая подразумевает участие ретикулярного "ядра" ствола мозга в процессах, которые побуждают и пробуждают передний мозг. С момента ее возникновения в 1950-х гг. эта простая идея пересматривалась и дорабатывалась бесчисленное количество раз, но ее основной смысл сохранился. Нейроны шва, вероятно, тесно участвуют в контроле цикла сна-бодрствования, а также в контроле различных этапов сна. Важно отметить, что несколько других медиаторных систем также участвуют в этом в координации с ней. Мы обсудим участие диффузных модуляторных систем в координации сна и бодрствования в главе 19.

Серотонинергические нейроны шва также принимают участие в регуляции настроения и в определенных типах эмоционального поведения. Мы вернемся к серотонину и настроению, когда будем обсуждать клиническую депрессию в главе 22.

Дофаминергическая черная субстанция и вентральная тегментальная область

На протяжении многих лет нейробиологи считали, что дофамин существует в мозге только как метаболический предшественник норадреналина. Однако исследования, проведенные в 1960-х гг. Арвидом Карлссоном из Университета Гетеборга в Швеции, доказали, что дофамин действительно является важным нейромедиатором ЦНС. Это открытие было удостоено в 2000 г. Нобелевской премии по медицине.

Хотя дофаминсодержащие нейроны рассеянны по всей ЦНС, включая сетчатку, обонятельную луковицу и перивентрикулярный гипоталамус, есть две тесно связанные группы дофаминергических клеток с характеристиками диффузных модуляторных систем (рис. 15.14). Одной из областей, где они находятся, является *черная субстанция* среднего мозга. Как мы

Серотониновая система

Базальные ганглии
Неокортекс
Таламус
Гипоталамус
Височная кора
Мозжечок
Ядра шва
К спинному мозгу

Рис. 15.13. **Серотонинергические диффузные модуляторные системы, выходящие из ядер шва.** Ядра шва сгруппированы вдоль средней линии ствола мозга и образуют обширные связи на всех уровнях ЦНС

Дофаминергическая система

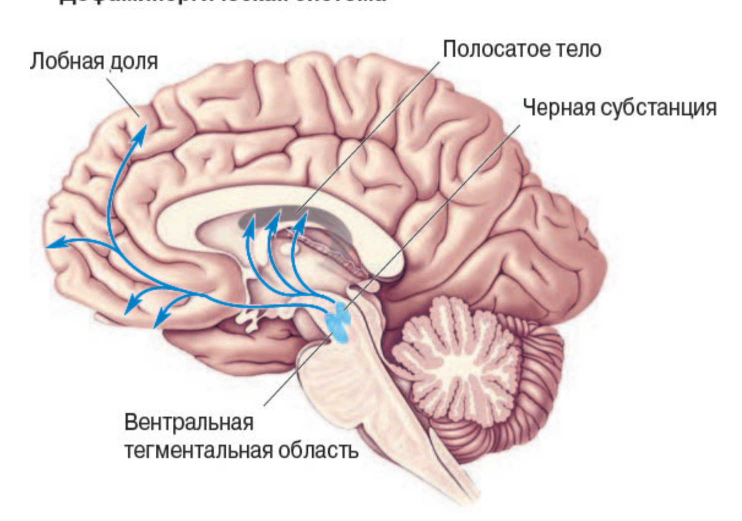


Рис. 15.14. **Дофаминергические диффузные модуляторные системы, выходящие из черной субстанции и вентральной тегментальной области.** Черная субстанция и вентральная тегментальная область расположены в непосредственной близости друг к другу в среднем мозге. Они посылают отростки в полосатое тело (хвостатое ядро и скорлупу), лимбическую и лобную корковую области соответственно

говорили в главе 14, эти клетки посылают свои аксоны в полосатое тело (хвостатое ядро и скорлупу), где каким-то образом способствуют инициированию произвольных движений. Дегенерация дофаминсодержащих клеток черной субстанции является необходимым условием для развития страшного прогрессирующего двигательного расстройства – болезни Паркинсона. Хотя мы не до конца понимаем функцию ДА в управлении движением, в целом нам известно, что он облегчает инициирование двигательных реакций на стимулы из окружающей среды.

Средний мозг также является местом нахождения другой дофаминергической модуляторной системы – *вентральной тегментальной области*, группы клеток, расположенных очень близко к черной субстанции. Аксоны этих нейронов иннервируют ограниченную область конечного мозга, которая включает лобную кору и части лимбической системы. (Лимбическая система будет обсуждаться в главе 18.) Эту дофаминергическую проекцию среднего мозга иногда называют *мезокортиколимбической дофаминовой системой*. Этой сложной проекции предписывают целый ряд разнообразных функций. Например, существуют данные о том, что она задействована в системе "вознаграждения", которая каким-то образом придает чему-то ценность или *усиливает* определенные виды адаптивного поведения. В главе 16 мы увидим, что если крысам (или людям) предоставляется такой шанс, они будут работать, чтобы электрически стимулировать эту проекцию.

Кроме всего прочего, эта проекция связана с психическими расстройствами, о которых пойдет речь в главе 22.

Холинергический базальный комплекс переднего мозга и комплекс мозгового ствола

Ацетилхолин является хорошо известным медиатором в нейромышечных соединениях, в синапсах вегетативных ганглиев и в постганглионарных парасимпатических синапсах. Холинергические вставочные нейроны также существуют в мозге – например, в полосатом теле и в коре. Кроме того, существуют две основные диффузные модуляторные холинергические системы в головном мозге, одна из которых называется **базальный комплекс переднего мозга.** Он является "комплексом", поскольку холинергические нейроны рассеянны между несколькими родственными ядрами в коре конечного мозга, в областях медиальных и вентральных по отношению к базальным ганглиям. Наиболее хорошо известными из них являются *медиальные септальные ядра*, обеспечивающие холинергическую иннервацию гиппокампа, и *базальное ядро Мейнарта*, которое обеспечивает основную часть холинергической иннервации неокортекса.

Функция клеток базального комплекса переднего мозга остается по большей мере неизвестной. Но интерес к этой области был подпитан от-

крытием, что они относятся к числу первых клеток, которые погибают во время болезни Альцгеймера, характеризующейся прогрессивной и глубокой потерей когнитивной функции (хотя при болезни Альцгеймера гибель нейронов представлена весьма широко, и не установлена конкретная связь между заболеванием и холинергическими нейронами). Подобно норадренергическим и серотонинергическим системам, холинергическая система участвует в регуляции общей возбудимости головного мозга во время цикла сна-бодрствования. Базальный комплекс переднего мозга также может играть особую роль в обучении и формировании памяти.

Вторая диффузная холинергическая система называется *понтомезенцефалотегментальный комплекс*. Это клетки, использующие АХ, в варолиевом мосту и покрышке среднего мозга. Эта система воздействует в основном на дорсальный таламус, где вместе с норадренергическими и серотонинергическими системами регулирует возбудимость ядер сенсорных ретрансляторов. Эти клетки также проецируются на конечный мозг, обеспечивая холинергическую связь между стволом мозга и базальными комплексами переднего мозга. На рис. 15.15 показаны холинергические системы.

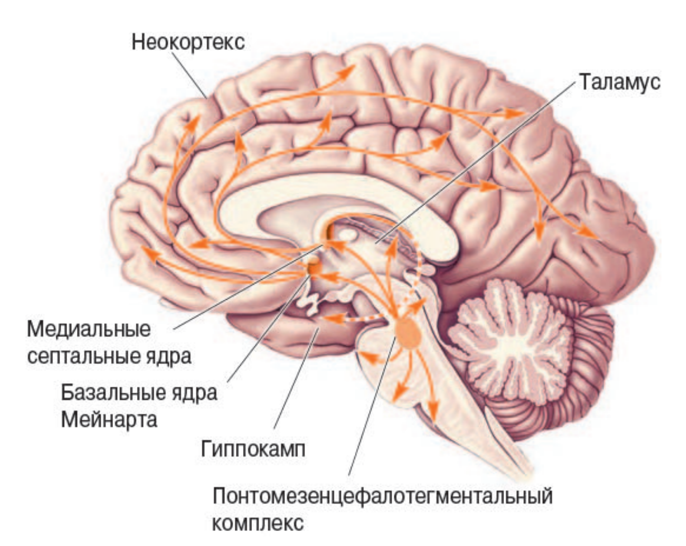


Рис. 15.15. **Холинергические диффузные модуляторные системы, возникающие в основании переднего мозга и стволе мозга.** Медиальные септальные ядра и базальное ядро Мейнарта широко проецируются на кору головного мозга, включая гиппокамп. Понтомезенцефалотегментальный комплекс образует сложные проекции в таламус и участки переднего мозга

Наркотики и диффузные модуляторные системы

Все *психоактивные препараты*, химические соединения с эффектами "изменения сознания", действуют на центральную нервную систему и в большинстве случаев препятствуют химической синаптической передаче. Многие сильные наркотики действуют непосредственно на модуляторные системы, особенно на норадренергические, дофаминергические и серотонинергические системы.

Галлюциногены

Использование *галлюциногенов*, препаратов, вызывающих галлюцинации, началось тысячи лет назад. Галлюциногенные соединения содержатся в ряде растений, употреблявшихся во время религиозных ритуалов, как, например, грибы *псилоцибы* племенами майя или кактус пейот племенами ацтеков. Современная эпоха использования галлюциногенных наркотиков началась со случайного открытия в лаборатории швейцарского химика Альберта Хофмана. В 1938 г. Хофман химически синтезировал новое соединение — *диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД)*. В течение пяти лет ЛСД лежал на полке. Затем однажды, в 1943 г., Хофман случайно проглотил немного порошка. Его отчет о последствиях моментально привлек внимание медицинского сообщества. Психиатры начали использовать ЛСД, пытаясь разблокировать подсознание пациентов с психическими нарушениями. Позже наркотик открыли для себя интеллектуалы, художники, студенты и министерство обороны США, которое исследовало его "расширяющие сознание" эффекты (главным сторонником использования ЛСД был бывший гарвардский психолог Тимоти Лири). В 1960-х гг. ЛСД распространился на улицы, и им стали широко злоупотреблять. На сегодняшний день хранение ЛСД в США противозаконно.

Действие ЛСД чрезвычайно сильно. Его мельчайшей дозы в 25 мкг достаточно для получения полномасштабного галлюциногенного эффекта (сравните с нормальной дозой аспирина в 650 мг, превышающей ее в 25 000 раз). Среди описанных поведенческих эффектов ЛСД — похожее на сон состояние с повышенным восприятием сенсорных стимулов, часто со смешенным восприятием, когда звуки могут вызывать визуальные ощущения, изображения могут вызывать запахи и т.д.

Химическая структура ЛСД (и активных ингредиентов грибов *псилоцибов* и пейота) очень близка к серотонину, что указывает на то, что он действует на серотонинергическую систему. Действительно, ЛСД является мощным агонистом серотониновых рецепторов на предсинаптических терминалях нейронов в ядрах шва. Активация этих рецепторов заметно ингибирует сигналы нейронов шва. Таким образом, один из известных эффектов ЛСД на ЦНС представляет собой снижение выходящего сигнала из

серотонинергической диффузной модуляторной системы мозга. Интересно отметить в этой связи, что снижение активности ядер шва также характеризуется сном со сновидениями (см. главу 19).

Можем ли мы заключить, что ЛСД вызывает галлюцинации, выключая системы серотонина в мозге? Если бы только влияние наркотиков на мозг было столь простым. К сожалению, эта гипотеза имеет свои недостатки. Так, затухание нейронов в ядрах шва, вызванное другим путем (например, путем их разрушения), не воссоздает эффектов ЛСД у экспериментальных животных. Более того, животные продолжают реагировать ожидаемым образом на ЛСД после того, как их ядра шва были уничтожены.

В последние годы исследователи сосредоточились на прямом воздействии ЛСД на серотониновые рецепторы в коре головного мозга. Текущие исследования допускают, что ЛСД вызывает галлюцинации, заменяя естественно смодулированное высвобождение серотонина в кортикальных областях, где ощущения обычно формируются и интерпретируются.

Стимуляторы

В отличие от неопределенностей, связанных с галлюциногенами и серотонином, совершенно ясно, что мощные стимуляторы ЦНС — *кокаин* и *амфетамин* — оказывают свое влияние на синапсы, образованные дофаминергическими и норадренергическими системами. Оба препарата вызывают у пользователей ощущения настороженности и уверенности в своих силах, чувства возбуждения, эйфории и снижение аппетита. Оба они также имеют свойства симпатомиметиков — вызывают периферические эффекты, которые имитируют активацию симпатического отдела ВНС: учащение сердцебиения и повышение артериального давления, расширение зрачков и т.д.

Кокаин добывается из листьев растения коки и используется коренными народами Анд на протяжении сотен лет. В середине XIX века кокаин появился в Европе и Северной Америке в самых разнообразных смесях, как волшебный ингредиент, которому предписывали лекарственную ценность (например, кока-кола, впервые вышедшая на рынок в 1886 г., считалась терапевтическим средством и содержала кокаин и кофеин). Использование кокаина прекратилось в начале XX века, чтобы появиться вновь в конце 1960-х гг. в качестве популярного рекреационного наркотика. Как ни странно, одной из главных причин роста употребления кокаина в этот период было ужесточение запретов против амфетаминов. Первые амфетамины, химически синтезированные в 1887 г., не были широко распространены, вплоть до Второй мировой войны, когда стали использоваться солдатами (в частности, летчиками) для поддержки в бою. После войны амфетамины стали доступны как безрецептурные диетические средства, носовые противоотечные средства и просто как “стимулирующие пилю-

ли". В конце концов, законы были ужесточены после признания факта, что амфетамины, подобно кокаину, вызывают сильную зависимость и опасны в больших дозах.

Нейромедиаторы дофамин и норадреналин представляют собой *катехоламины*, названные так по их химической структуре (см. главу 6, том 1). Действия катехоламинов, высвобождаемых в синаптическую щель, обычно прекращаются с помощью специальных механизмов захвата. Кокаин и амфетамин блокируют этот захват катехоламина (рис. 15.16). Однако недавние работы показывают, что мишенью кокаина является более избирательный обратный захват ДА; амфетамин блокирует обратный захват НА и ДА *и* стимулирует высвобождение ДА. Таким образом, эти препараты могут продлевать и усиливать эффекты высвобожденных ДА или НА. Является ли это средством, с помощью которого кокаин и амфетамин вызывают свои стимулирующие эффекты? Есть причины, чтобы так думать. Например, экспериментальное истощение в мозге катехоламинов при использовании ингибиторов синтеза (таких как α-метилтирозин) будет нивелировать стимулирующие эффекты как кокаина, так и амфетамина.

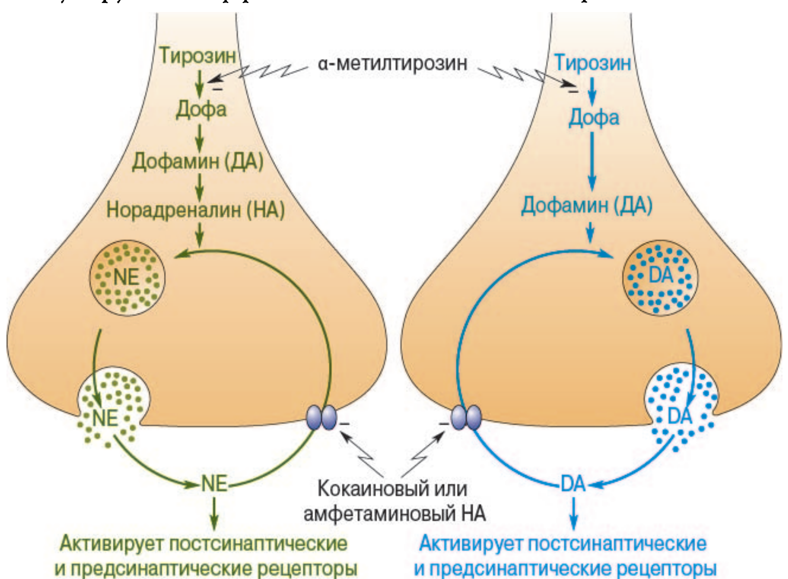


***Рис. 15.16.* Стимулирующее действие наркотиков на катехоламиновую терминаль аксона**. Слева находится норадренергическая терминаль, а справа — дофаминергическая. Оба нейромедиатора являются катехоламинами, синтезированными из пищевой аминокислоты тирозина. Дофа (3,4-дигидроксифенинилаланин) является промежуточным звеном в синтезе обоих. Действие НА и ДА обычно прекращается путем обратного захвата в терминаль аксона. Амфетамин и кокаин блокируют это поглощение, тем самым позволяя НА и ДА оставаться в синаптической щели дольше

Кроме общего стимулирующего эффекта, кокаин и амфетамин объединяет еще одно, более коварное влияние на поведение: психологическая зависимость, или наркомания. У тех, кто их использует, развивается мощная тяга к продлению и продолжению приятных ощущений, вызванных наркотиками. Считается, что эти эффекты появляются конкретно в результате усиления передачи в мезокортиколимбической дофаминовой системе во время употребления наркотиков. Помните, что нормальное функционирование этой системы направлено на усиление адаптивного поведения. Посредством короткого замыкания системы эти препараты, наоборот, усиливают поведение, направленное на поиск наркотика. Действительно, так же, как крысы делают все, чтобы электрически стимулировать мезокортиколимбическую проекцию, они будут работать, чтобы получить инъекцию кокаина. Мы обсудим участие дофаминовых проекций в мотивации и зависимости в главе 16.

РЕЗЮМЕ

В этой главе мы рассмотрели три компонента нервной системы, которые характеризуются широким охватом их влияния. Секреторный гипоталамус и вегетативная нервная система сообщаются с клетками по всему телу, а диффузные модуляторные системы связываются с нейронами в разных частях мозга. Они также характеризуются продолжительностью их прямого воздействия, которое может варьировать от минут до часов. Наконец, они характеризуются своими химическими нейромедиаторами. Во многих случаях медиатор *определяет* систему. Например, в периферической нервной системе мы можем взаимозаменяемо использовать слова "норадренергический" и "симпатический". То же самое касается "ядер шва" и "серотонина" в переднем мозге, также "черной субстанции" и "дофамина" в базальных ганглиях. Их химическое сходство сделало возможным интерпретацию воздействия наркотиков на поведение, что было невыполнимым для большинства других нейронных систем. Таким образом, у нас есть хорошее представление о том, на какие области мозга амфетамин и кокаин оказывают стимулирующее воздействие, и где они действуют за пределами ЦНС, вызывая повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений.

На детальном уровне каждая из систем, обсуждаемая в этой главе, выполняет различные задачи. Но на общем уровне все они поддерживают *гомеостаз мозга* – регулируют различные процессы в пределах определенных физиологических рамок. Например, ВНС регулирует кровяное давление в соответствующем диапазоне. Изменения артериального давления оптимизирует деятельность животных при изменении условий. Аналогичным

образом норадренергическое голубое пятно и серотонинергические ядра шва регулируют уровни сознания и настроения. Эти уровни также варьируются в пределах диапазона, в котором организм способен адаптироваться. В следующих нескольких главах мы снова встретимся с этими системами в контексте их конкретных функций.

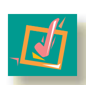


Ключевые термины

Секреторный гипоталамус
гомеостаз
перивентрикулярная зона
магноцеллюлярная нейросекреторная клетка
нейрогормон
окситоцин
вазопрессин
антидиуретический гормон (АДГ)
парвоцеллюлярная нейросекреторная клетка
гипофизотропный гормон
гипоталамо-гипофизарная портальная циркуляция
корковое вещество надпочечника
мозговое вещество надпочечника
кортизол

Вегетативная (автономная) нервная система
вегетативная нервная система (ВНС)
симпатический отдел
парасимпатический отдел
автономные ганглии
постганглионарный нейрон
симпатическая цепь
энтеральный отдел
ядро одиночного тракта

Диффузные модуляторные системы мозга
диффузная модуляторная система
голубое пятно
ядра шва
базальный комплекс переднего мозга



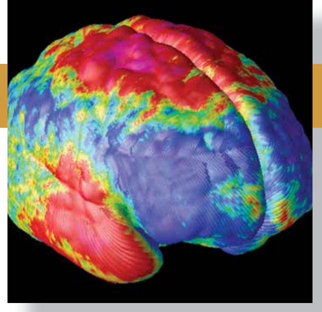
Обзорные вопросы

1. Люди, получившие ранения на поле боя и потерявшие большие объемы крови, часто испытывают жажду. Почему?
2. Вы не спали всю ночь, пытаясь уложиться в крайний срок с подачей заявления. Сейчас вы отчаянно печатаете, глядя одним глазом на лист, а другим — на часы. Как перивентрикулярная зона гипоталамуса организует физиологические реакции вашего тела в этой стрессовой ситуации? Опишите подробно.
3. "Аддисонов криз" описывает симптомы, которые включают в себя крайнюю слабость, расстройства психики, сонливость, низкое кровяное давление и боль в животе. Что вызывает эти симптомы и что можно сделать для их лечения?
4. Почему мозговое вещество надпочечников часто называют измененным симпатическим ганглием? Почему кору надпочечников не включают в это описание?
5. Ряд известных спортсменов и артистов случайно умерли от передозировки кокаина. Обычно причиной смерти является сердечная недостаточность. Как бы вы объяснили периферические действия кокаина?
6. Чем отличаются диффузные модуляторные от двухточечных синаптических систем связей в мозге? Назовите четыре отличия.
7. При каких поведенческих состояниях активны норадренергические нейроны голубого пятна? А норадренергические нейроны ВНС?



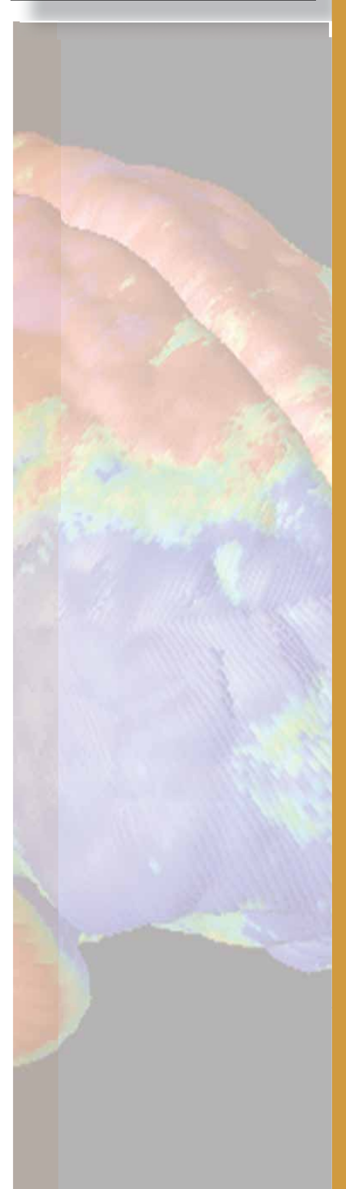
Дополнительная литература

1. Bloom F.E. 2010. The catecholamine neuron: historical and future perspectives. *Progress in Neurobiology* 90: 75–81.
2. Carlsson A. 2001. A paradigm shift in brain research. *Science* 294: 1021–1024.
3. McEwen B.S. 2002. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiology of Aging* 23(5): 921–939.
4. Meyer J.S., Quenzer L.F. 2004. *Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior*. Sunderland, MA: Sinauer.
5. Wurtman R.J., Wurtman J.J. 1989. Carbohydrates and depression. *Scientific American* 260 (1): 68–75.



ГЛАВА 16

Мотивация



В этой главе…

ВВЕДЕНИЕ

В ответ на события окружающего мира мы ведем себя тем или иным образом. Но почему? В томе 2 этой книги мы рассмотрели различные типы двигательных реакций. На самом низком уровне находятся бессознательные рефлексы, спровоцированные сенсорной стимуляцией — расширение зрачков при снижении освещения, резкое одергивание ноги, когда наступаешь на канцелярскую кнопку, и т.д. На высшем уровне находятся сознательные движения, спровоцированные нейронами лобной доли, — например, движения пальцев, набирающих этот текст на клавиатуре компьютера. Перед тем как произойти, произвольные движения провоцируются, или *мотивируются*, чтобы удовлетворить какую-то потребность. Мотивация может быть очень абстрактной ("необходимость" плыть под парусом теплым и ветреным летним днем), но также и довольно конкретной (необходимость пойти в туалет, когда ваш мочевой пузырь полон).

Мотивацию можно рассматривать как движущую силу поведения. По аналогии давайте рассмотрим силу, заставляющую ионы натрия пересекать нейронную мембрану (аналогия, возможно, странная, но не для нейронаучного текста). Как мы узнали из глав 3 и 4, сила, движущая ионами, зависит от ряда факторов, включающих концентрацию ионов по обе стороны мембраны и электрический потенциал мембраны. Изменения в движущей силе заставляют трансмембранный ионный ток с большей или меньшей вероятностью проходить в определенном направлении. Но сама по себе движущая сила не определяет, будет ли проходить ток; для трансмембранного перемещения ионов требуются также соответствующие ионно-проводящие каналы, которые должны быть открыты и способны проводить ток.

Конечно, человеческое поведение нельзя описать так же просто, как закон Ома. Тем не менее полезно учитывать, что вероятность и направленность поведения будут варьироваться, в зависимости от показателя движущей силы, направленной на выполнение этого поведения. И хотя для определенного поведения требуется мотивация, она не гарантирует этого поведения. Аналогия с мембраной также позволяет понять тот факт, что важнейшая часть регуляции поведением заключается в том, чтобы надлежащим образом останавливать проявление противоположно мотивированных действий, которые имеют конфликтующие цели — например, провести день за клавиатурой компьютера или на палубе яхте.

Несмотря на ощутимый прогресс за последние годы, нейронаука все еще не может дать детальное объяснение, почему парусная экспедиция была отклонена в пользу написания этой главы. Тем не менее многое уже известно о мотивации определенных видов поведения, которые являются ключевыми для выживания.

ГИПОТАЛАМУС, ГОМЕОСТАЗ И МОТИВИРОВАННОЕ ПОВЕДЕНИЕ

С гипоталамусом и гомеостазом мы ознакомились в главе 15. Напомним, что гомеостаз относится к процессам, которые поддерживают внутреннюю среду организма в узком физиологическом диапазоне. Несмотря на то что гомеостатические рефлексы встречаются на многих уровнях нервной системы, гипоталамус играет ключевую роль в регуляции температуры тела, водного и энергетического балансов.

Гипоталамическая регуляция гомеостаза начинается с сенсорным преобразованием. Регулируемый параметр (например, температура) измеряется специализированными сенсорными нейронами, и отклонения от оптимального диапазона фиксируются нейронами, сконцентрированными в перивентрикулярной зоне гипоталамуса. Затем эти нейроны организуют совместную реакцию, направленную на возвращение параметра обратно к его оптимальному значению. Совместная реакция состоит из трех компонентов.

1. *Гуморальная реакция.* Нейроны гипоталамуса реагируют на сенсорные сигналы путем стимуляции или ингибирования высвобождения гипофизарных гормонов в кровоток.
2. *Висцеромоторная реакция.* Нейроны в гипоталамусе реагируют на сенсорные сигналы путем регулирования баланса симпатических и парасимпатических выходов вегетативной нервной системы (ВНС).
3. *Соматическая моторная реакция.* Гипоталамические нейроны (особенно внутри латерального гипоталамуса) реагируют на сенсорные сигналы, провоцируя соответствующую соматическую моторную поведенческую реакцию.

Вам холодно, вы обезвожены и истощены физически. Автоматически включаются соответствующие гуморальные и висцеромоторные реакции. Вы дрожите, происходит отток крови от поверхности тела, снижается производство мочи, мобилизуются жировые запасы тела и т.д. Но самый быстрый и эффективный способ исправить эти нарушения гомеостаза мозга – активно искать или вырабатывать тепло с помощью движений, поглощения воды и пищи. Это примеры **мотивированного поведения**, вызываемого соматической моторной системой, и они провоцируются к выполнению с помощью латерального гипоталамуса. Нашей задачей в этой главе является исследование нейронной основы такого типа мотивации. Чтобы проиллюстрировать ее, мы сосредоточимся на предмете, который так дорог нашим сердцам – питании.

ДОЛГОВРЕМЕННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Как вы знаете, даже кратковременное прекращение снабжения человека кислородом может привести к серьезным мозговым нарушениям и смерти. Вы можете удивиться, узнав, что потребность мозга в питании в виде глюкозы не менее актуальна. Всего несколько минут без глюкозы приводят к потере сознания, и в конечном итоге могут закончиться смертью, если потребление глюкозы не восстановится. Если внешняя среда обычно является постоянным источником кислорода, доступность пищи не гарантирована. Для того чтобы сохранять энергию в теле и чтобы она при необходимости была доступна, сложные внутренние регулятивные механизмы эволюционировали. Одной из основных причин, по которым мы мотивированы питаться, является сохранение этих резервов на уровне, достаточном, чтобы гарантировать, что дефицита энергии не будет.

Энергетический баланс

Запасы энергии тела пополняются во время потребления пищи или вскоре после него. Состояние, при котором кровь наполняется питательными веществами, называется *прандиальной стадией* (от лат. *prandium* — "завтрак"). За это время энергия сохраняется в двух формах: гликогеновой и триглицеридной (рис. 16.1). Запасы гликогена имеют ограниченный потенциал и находятся в основном в печени и скелетных мышцах. Запасы триглицеридов находятся в жировой ткани и имеют практически неограниченный потенциал. Сборка таких макромолекул, как гликоген и триглицериды, из их простых предшественников называется **анаболизмом** (или анаболическим метаболизмом).

В состоянии голодания между приемами пищи, называемом *постабсорбтивной стадией*, накопленный гликоген и триглицериды расщепляются, обеспечивая тело непрерывной подачей используемых в качестве топлива для клеточного метаболизма молекул (глюкозы — для всех клеток; жирных кислот и кетонов — для всех клеток, кроме нейронов). Процесс расщепления сложных макромолекул называется **катаболизмом** (или катаболическим метаболизмом), он — противоположность анаболизму. Система сбалансирована, когда запасы энергии пополняются с той же средней скоростью, с какой и растрачиваются. Если потребление и накопление энергии постоянно превышает ее использование, количество телесного жира, или тучности, повышается, что в конечном итоге ведет к **ожирению.** (Слово ожирение (*obese*) происходит от латинского слова "жир".) Если потребление энергии систематически не соответствует потребностям организма, происходит потеря жировой ткани, заканчивающаяся **недоеданием** (рис. 16.2).

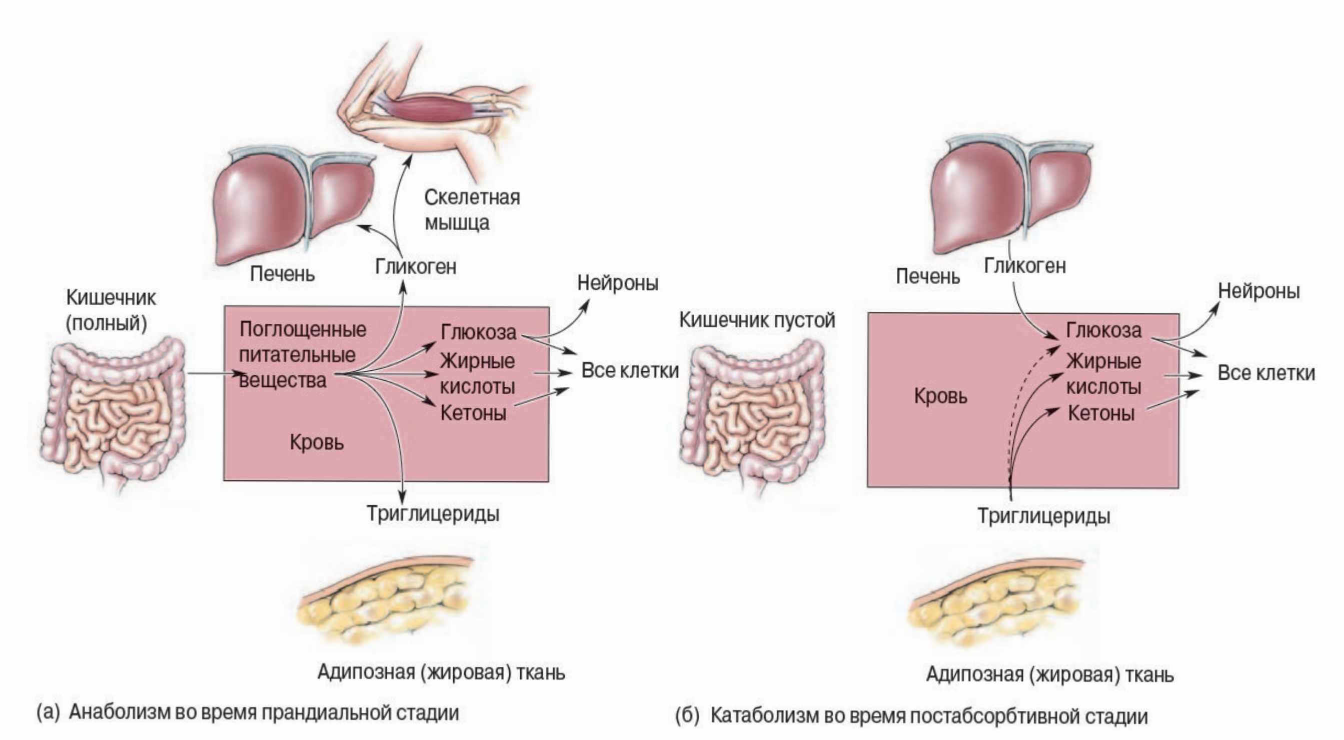


Рис. 16.1. **Пополнение и опустошение энергетических запасов организма**. (**а**) После еды, когда мы находимся в прандиальной стадии, избыточная энергия накапливается в виде гликогена или триглицеридов. (**б**) Между приемами пищи, когда мы находимся в постабсорбтивной стадии, гликоген и триглицериды расщепляются (катаболизируются) на более мелкие молекулы, которые могут использоваться в качестве топлива в клетках организма

На рис. 16.2 кратко изложена концепция энергетического баланса и телесного жира.

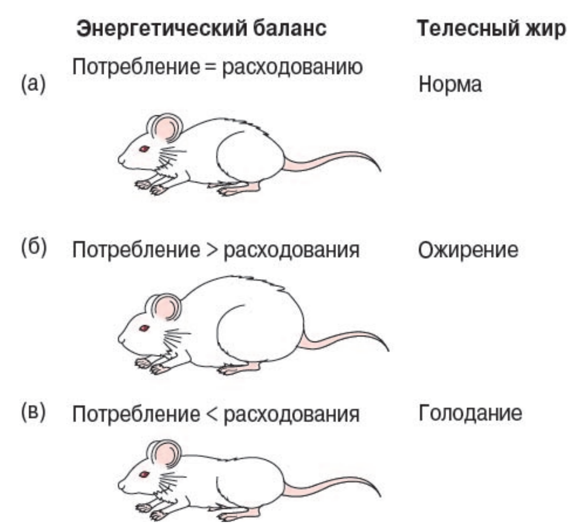


Рис. 16.2. **Энергетический баланс и телесный жир.** (а) Нормальный энергетический баланс ведет к жировой норме. (б) Длительный положительный энергетический баланс ведет к ожирению. (в) Длительный отрицательный энергетический баланс ведет к истощению

Чтобы система оставалась в равновесии, должны существовать некоторые средства регуляции пищевого поведения, основанные на размерах энергетических запасов и скорости их пополнения. В последние десятилетия исследователи достигли значительного прогресса в понимании различных способов, с помощью которых происходит эта регуляция — и вовремя, потому что расстройства пищевого поведения и ожирение стали общераспространенными медицинскими проблемами. Теперь очевидно, что существует множество регулирующих механизмов для поддержания жировых запасов тела, некоторые из них действуют в течение длительного периода времени, а другие — в более короткий период, регулируя размер и частоту приемов пищи. Мы начнем наше исследование с рассмотрения долговременной регуляции.

Гормональная и гипоталамическая регуляция телесного жира и питание

Изучение гомеостатической регуляции пищевого поведения имеет длинную историю, но пазлы головоломки только недавно встали на свои места. Как мы увидим далее, питание стимулируется, когда нейроны в ги-

поталамусе обнаруживают снижение уровня гормона, высвобождаемого жировыми клетками. Эти гипоталамические клетки концентрируются в перивентрикулярной зоне; а нейроны, которые провоцируют пищевое поведение, находятся в латеральном гипоталамусе.

Телесный жир и потребление пищи

Если вы когда-либо сидели на диете, вам не нужно рассказывать, что организм прилагает все усилия, чтобы сорвать любые попытки борьбы с лишним весом. Рассмотрим рис. 16.3, на котором показано, что крысу можно заставить терять телесный жир, строго ограничивая потребление ею калорий. Однако, как только свободный доступ к пище восстанавливается, животное переедает до тех пор, пока полностью не восстановит начальный уровень телесного жира. Он даже выйдет на новый оборот. Если животным, которых заставляли питаться, чтобы нарастить жировую массу, давали возможность регулировать собственную диету, они ели меньше, пока их уровень жира не возвращался к норме. Тяжелая поведенческая реакция крысы явно не является проявлением тщеславия; это механизм поддержания энергетического гомеостаза. Идея о том, что мозг отслеживает количество телесного жира и действует, чтобы “защитить” это хранилище энергии от сильных колебаний, впервые предложенная британским ученым Гордоном Кеннеди в 1953 г. называется **липостатической гипотезой.**

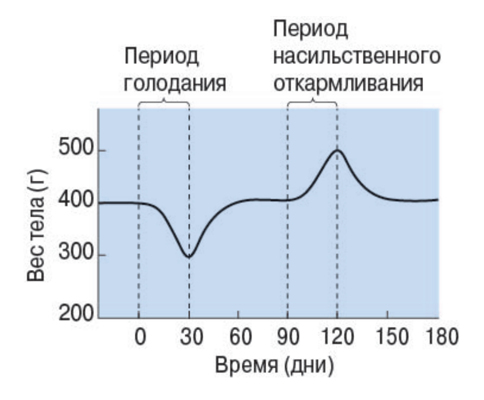


***Рис. 16.3.* Сохранение массы тела в пределах заданного значения**. Обычно вес тела очень стабильный. Потерянный в период голодания вес быстро набирается, когда еда находится в свободном доступе. Аналогично, если животное кормить насильно, оно набирает вес, но он сбрасывается, как только животное получает возможность самостоятельно регулировать потребление пищи

Связь между телесным жиром и пищевым поведением говорит о том, что должно быть сообщение между жировой тканью и мозгом. Был немедленно заподозрен переносимый через кровь гормональный сигнал, и это подозрение было подкреплено в 1960-х гг. Дугласом Коулманом и его коллегами по лаборатории Джексона в Бар-Харборе, штат Мэн, работавшими с мышами, страдавшими генетическим ожирением. В ДНК одного штамма тучной мыши отсутствовали обе копии так называемого, гена *ob* (от слова *obese* —

“толстый”; поэтому эти мыши были названы мышами *ob/ob*). Коулман предположил, что белок, кодируемый *ob*-геном, является гормоном, говорящим мозгу, что жировые запасы в норме. Таким образом, у мышей *ob/ob*, у которых не хватало этого гормона, мозг был введен в заблуждение и думал, что запасы жира низкие. В результате животные были аномально мотивированы на потребление пищи. Чтобы проверить эту идею, был проведен эксперимент с парабиозом. *Парабиоз* является долгосрочным анатомическим и физиологическим соединением двух животных, наподобие сиамских близнецов. Соединение также может быть достигнуто хирургическим путем, в результате чего животные в парабиозе получали общее кровоснабжение. Коулман и его коллеги обнаружили, что, когда животные *ob/ob* вступали в парабиоз с нормальными мышами, их пищевое поведение и ожирение значительно снижались, как если бы отсутствующий гормон был восстановлен (рис. 16.4).

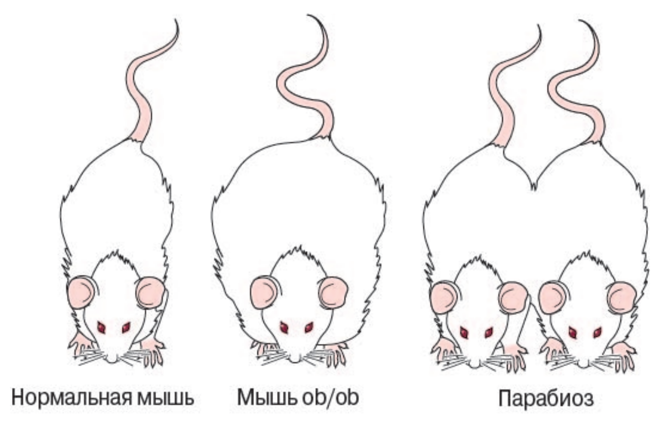


***Рис. 16.4.* Регуляция телесного жира циркулирующим гормоном.** Если мышь *ob/ob* с генетическим ожирением хирургически соединена с нормальной мышью так, чтобы передаваемые через кровь сигналы были доступными для обоих животных, ожирение у мыши ob/ob значительно снижается

Затем начался поиск белка, кодируемого *ob*-геном. В 1994 г. группа ученых во главе с Джеффри Фридманом из университета Рокфеллера наконец выделила белок, который они назвали **лептином** (от греческого слова “худой”). Лечение мышей *ob/ob* лептином полностью убирало ожирение и расстройство пищевого поведения (рис. 16.5). Гормон лептин, выделяемый адипоцитами (жировыми клетками), регулирует массу тела, действуя непосредственно на нейроны гипоталамуса, которые снижают аппетит и усиливают расход энергии.



Врезка 16.1. Это интересно

Голодающий мозг и ожирение

Как и мыши *ob/ob*, люди, лишенные лептина, жаждут пищи, имеют замедленный метаболизм и становятся патологически полными. Для таких людей лептин-заместительная терапия может стать "чудодейственным средством" (рис. А). Хотя мутации, влияющие на ген лептина, встречаются редко, существуют доказательства присутствия генетической основы во многих формах человеческого ожирения. Наследственность при ожирении эквивалентна наследственности при росте и сильнее наследственности при многих других состояниях, включая сердечные заболевания и рак груди. В ней задействованы многие гены, и их поиск продолжается.

Ожирение является серьезной проблемой для человеческого здоровья. В США две трети населения имеют избыточный вес, и миллионы страдают болезненным ожирением. Многие люди с ожирением испытывают сильную тягу к еде, но в то же самое время имеют замедленный метаболизм. В случае дефицита лептина мозг и тело реагирует так, как будто бы человек голодает, несмотря на значительное ожирение.

Лептин предоставил огромные перспективы в плане лечения ожирения. Применение лептина в виде пищевой добавки согласно логике может обмануть мозг, уменьшив аппетит и ускорив метаболизм. К сожалению, за исключением редких случаев, когда у людей с рождения отсутствует гормон, большинство пациентов с ожирением не реагируют на лечение лептином. На самом деле у многих из них был обнаружен повышенный уровень лептина в крови. Выяснилось, что проблема этих пациентов связана со снижением чувствительности нейронов мозга к лептину, циркулирующему в крови. Проблема может возникать из-за снижения проникновения лептина через гематоэнцефалический барьер, из-за пониженной экспрессии рецептора лептина в нейронах перивентрикулярного гипоталамуса или из-за неправильных реакций ЦНС на изменения активности гипоталамуса. Сейчас ведутся активные поиски мишеней лекарственных средств в цепочках пищевого поведения в мозге, перерабатывающих лептин.





Рис. А. Эффект гормонозаместительной терапии у человека, страдающего дефицитом лептина. Ежедневное лечение лептином, начатое в пять лет (слева), снизило почти до нормы вес этой девушки, показанной здесь в возрасте девяти лет (справа). (*Источник:* [*Gibson*, et al., 2004, p 4823])

Упитанные люди могут зациклиться на том, что увеличение лептина может бороться с ожирением (врезка 16.1). Однако более значимым для выживания является то, как нехватка лептина борется с голодом. Дефицит лептина стимулирует чувство голода и пищевое поведение, подавляет энергетический расход и репродуктивную способность – адаптивные реакции в условиях недостаточности пищи и низких запасах энергии.

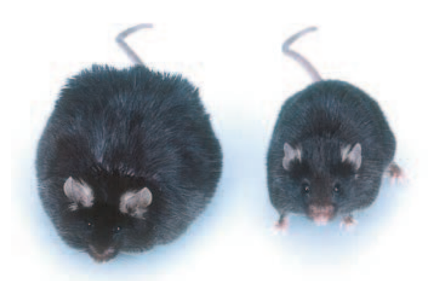


Рис. 16.5. **Лечение ожирения у мышей ob/ob с помощью лептина.** Обе эти мыши имеют дефект в *ob*-гене, который кодирует жировой гормон лептин. Животное справа ежедневно получало гормонозаменяющую терапию, которая предотвратила ожирение, заметное у животного слева (*Источник:* изображения предоставлены John Sholtis, Rockefeller University)

Гипоталамус и питание

А. В. Гетерингтон и С. В. Рэнсон из Северо-западного университета сделали эпохальное открытие, опубликованное в 1940 г., касательно того, что небольшие повреждения, вызванные с обеих сторон гипоталамуса крысы, оказывают сильное влияние на дальнейшее пищевое поведение и упитанность. Двусторонние повреждения *латерального* гипоталамуса вызывали **анорексию**, сильно пониженный аппетит. Напротив, двусторонние повреждения *вентромедиального* гипоталамуса вызывали у животных переедание и ожирение (рис. 16.6). Этот базовый принцип применим также и к людям. Анорексию, вызываемую повреждением латерального гипоталамуса, обычно называют **латеральным гипоталамическим синдромом**; переедание и ожирение, вызванные поражениями вентромедиального гипоталамуса, называют **вентромедиальным гипоталамическим синдромом.**

Некоторое время назад была популярной идея о том, что латеральный гипоталамус является “центром голода” и действует прямо противоположно вентромедиальному гипоталамусу – “центру сытости”, и что повреждения медиального или латерального гипоталамуса нарушают баланс системы. Разрушение латерального гипоталамуса делает животных патологически сытыми, из-за чего они не питаются; разрушение вентромедиального гипоталамуса делает животных ненасытными, из-за чего они переедают.

Однако эта "двухцентричная" модель оказалась слишком упрощенной. Сейчас мы лучше понимаем, почему гипоталамические патологии влияют на телесный жир и пищевое поведение; это имеет много общего с сигналами лептина.

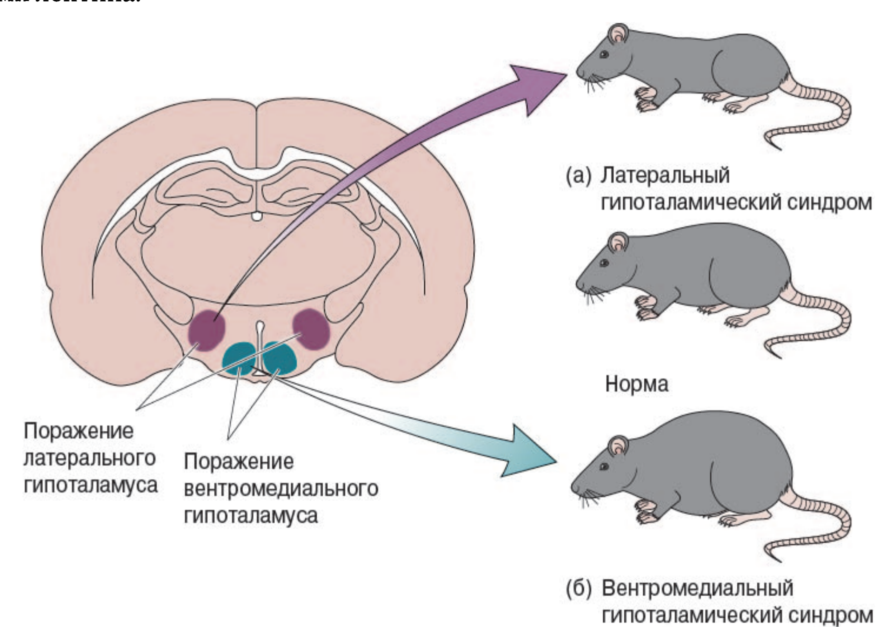


***Рис. 16.6.* Изменение пищевого поведения и массы тела в результате двустороннего поражения гипоталамуса крысы.** (а) Латеральный гипоталамический синдром, характеризующийся анорексией, вызван поражением латерального гипоталамуса. (б) Вентромедиальный гипоталамический синдром, характеризующийся ожирением, вызван поражением вентромедиального гипоталамуса

Влияние повышенного уровня лептина на гипоталамус

Хотя и в общих чертах, картина того, как гипоталамус участвует в гомеостазе телесного жира, начинает проясняться. Во-первых, давайте рассмотрим реакцию, когда уровень лептина высок, как после нескольких дней "принудительного" праздничного переедания.

Циркулирующие молекулы лептина, высвобождаемые в кровоток жировыми клетками, активируют рецепторы лептина на нейронах **дугообразного ядра** гипоталамуса, которое находится у основания третьего желудочка (рис. 16.7). Нейроны дугообразного ядра, которые активируются повышением уровня лептина в крови, содержат пептидные нейромедиаторы, называемые α*МСГ* и *КАРТ*, и уровни этих пептидов в мозге изменяются пропорционально уровню лептина в крови. (Чтобы разобраться в коктейле из букв: часто пептидам дают имена по названию первых открытых

их функций, что ведет к путанице, когда у них обнаруживаются и другие функции. Поэтому названием нейропептидов обычно является их простая аббревиатура. Так, αМСГ означает *альфа-меланоцитстимулирующий гормон*, а КАРТ — *кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт*. Как и с другими нейромедиаторами, функциональная роль этих молекул зависит от цепей, в которых они задействованы.)

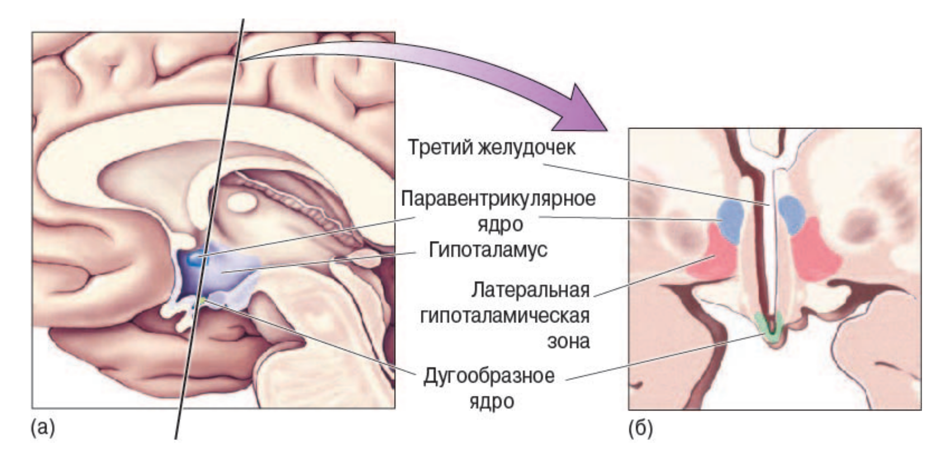


***Рис. 16.7.* Гипоталамические ядра, участвующие в регуляции питания**. (а) Срединный сагиттальный срез человеческого мозга, показывающий расположение гипоталамуса. (б) Венечный срез в плоскости, указанной в части (а), демонстрирует три важных ядра, участвующих в пищевом контроле: дугообразное ядро, паравентрикулярное ядро и латеральная гипоталамическая зона

Прежде чем идти дальше, рассмотрим общую реакцию тела на чрезмерное ожирение, высокий уровень лептина и активацию нейронов αМСГ/КАРТ в дугообразном ядре. *Гуморальная реакция* состоит в повышенной секреции ТТГ (тиреотропного гормона) и АКТГ (адренокортикотропного гормона) (см. табл. 15.1 в главе 15). Эти гормоны гипофиза воздействуют на щитовидную железу и надпочечники, а их эффект состоит в повышении скорости метаболизма клеток во всем теле. *Висцеромоторная реакция* повышает тонус симпатического отдела ВНС, что также повышает скорость метаболизма, частично за счет повышения температуры тела. *Соматическая моторная реакция* снижает пищевое поведение. αМСГ/КАРТ-нейроны дугообразного ядра проецируют свои аксоны непосредственно в области нервной системы, которые организуют эту скоординированную реакцию (рис. 16.8).

αМСГ/КАРТ-нейроны запускают гуморальную реакцию при активации нейронов **паравентрикулярного ядра** гипоталамуса, который, в свою очередь, вызывает высвобождение гипофизотропных гормонов, регулирующих секрецию ТТГ и АКТГ из передней доли гипофиза (см. главу 15).

Паравентрикулярное ядро также контролирует активность симпатического отдела ВНС с прямыми проекциями аксонов в нейроны нижней части ствола мозга и в преганглионарные нейроны спинного мозга. Кроме того, существует также прямой путь, которым дугообразное ядро контролирует симпатические реакции: αМСГ- и КАРТ-нейроны сами проецируют аксоны непосредственно вниз к интермедиолатеральному серому веществу спинного мозга. Наконец, пищевое поведение подавляется посредством связей нейронов дугообразного ядра с клетками латерального гипоталамуса. Очень скоро мы подробнее познакомимся с латеральным гипоталамусом.

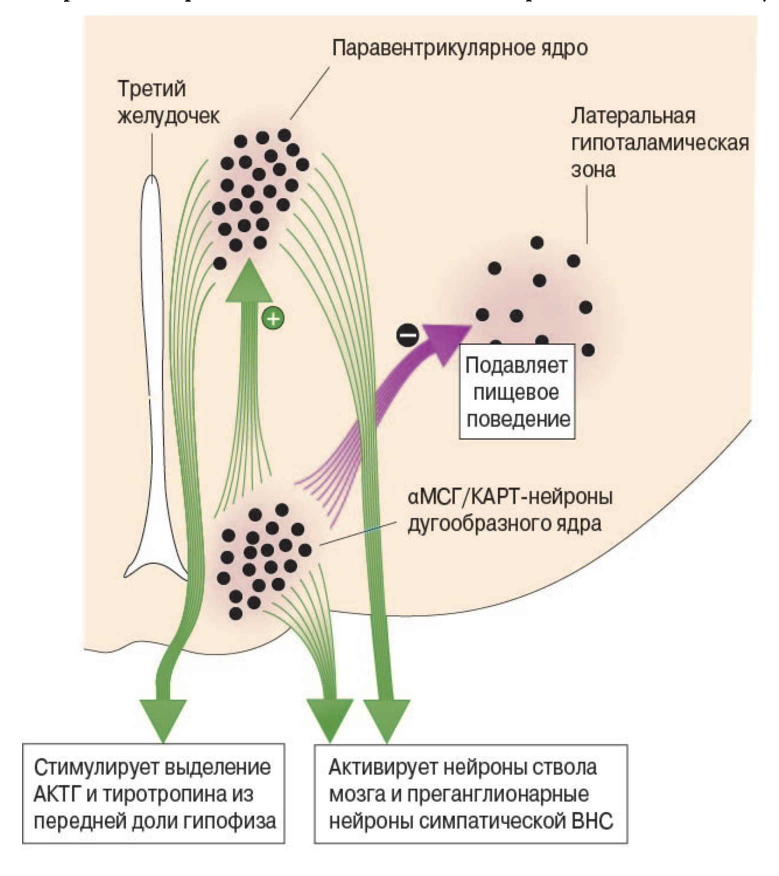


Рис. 16.8. **Реакция на повышение уровня лептина**. Повышение уровня лептина в крови обнаруживается нейронами в дугообразном ядре, которые содержат пептиды αМСГ и КАРТ. Эти нейроны проецируют аксоны в нижний ствол мозга и спинной мозг, паравентрикулярные ядра гипоталамуса и в латеральную гипоталамическую зону. Каждая из этих связей вносит вклад в общую гуморальную, висцеромоторную и соматическую моторную реакцию на повышение уровня лептина (*Источник:* адаптировано из [*Sawchenko*, 1998, p. 437])

Инъекции αМСГ или КАРТ в мозг имитируют реакцию на повышение уровня лептина. Поэтому они называются **анорексигенными пептидами**; они снижают аппетит. Инъекции препаратов, которые блокируют действия этих пептидов, усиливают пищевое поведение. Эти открытия предполагают, что αМСГ и КАРТ обычно участвуют в регулировании энергетического баланса, отчасти выступая в качестве ингибитора аппетита в самом мозге.

Влияние снижения уровня лептина на гипоталамус

В дополнение к отключению реакций, опосредованных αМСГ/КАРТ-нейронами, *падение* уровня лептина фактически *стимулирует* другой тип нейронов дугообразного ядра. Эти нейроны содержат собственную смесь пептидов: *НПY* (*нейропептид Y*) и *АгПБ* (*агути-подобный белок*). НПY/АгПБ-нейроны дугообразного ядра также имеют связи с паравентрикулярным ядром и латеральным гипоталамусом (рис. 16.9), и эффекты этих нейропептидов на энергетический баланс противоположны эффектам, вызванным αМСГ/КАРТ-нейронами.

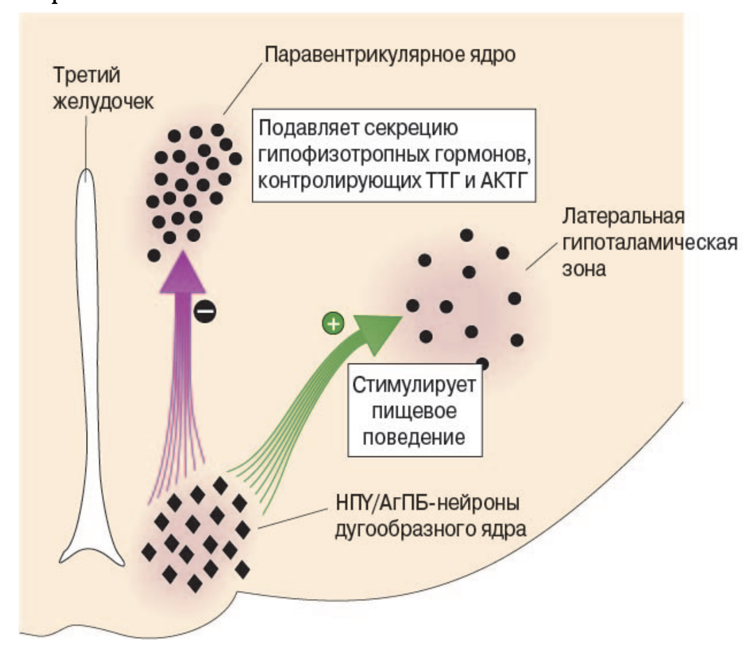


Рис. 16.9. **Реакция на снижение уровня лептина.** Понижение уровня лептина в крови определяется нейронами в дугообразном ядре, которые содержат пептиды НПY и АгПБ. Данные нейроны дугообразного ядра ингибируют нейроны в паравентрикулярном ядре, которые контролируют высвобождение ТТГ и АКТГ из гипофиза. Кроме того, они активируют нейроны латерального гипоталамуса, которые стимулируют пищевое поведение. Некоторые активированные нейроны латерального гипоталамуса содержат пептид МКГ (меланинконцентрирующий гормон)

НПY и АгРБ *ингибируют* секрецию ТТГ и АКТГ, они активируют *парасимпатический* отдел ВНС и *стимулируют* пищевое поведение. Поэтому они относятся к **орексигенным пептидам** (от греческого слова, обозначающего “аппетит”). Скоординированная реакция мозга на изменение уровня лептина показана на рис. 16.10.

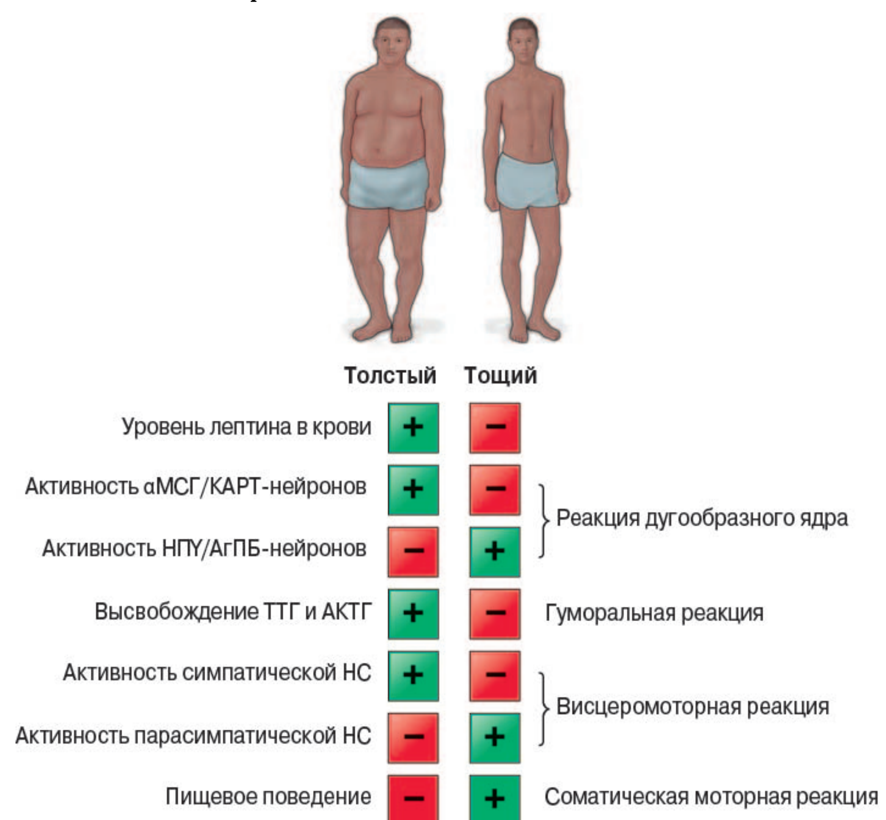


***Рис. 16.10.* Краткий обзор реакций на увеличение и уменьшение тучности (жира).** Дугообразное ядро чувствительно к изменению уровня лептина в крови. Повышение концентрации лептина повышает активность в αМСГ/КАРТ-нейронах, а снижение концентрации лептина повышает активность в НПY/АгПБ-нейронах. Две эти популяции нейронов дугообразного ядра организуют гуморальные, висцеромоторные и соматические моторные реакции на повышение или понижение содержания телесного жира соответственно

АгПБ и αМСГ являются буквально нейромедиаторами-антагонистами. Оба пептида связываются с *рецептором МС4* на постсинаптических нейронах в гипоталамусе. αМСГ активирует рецептор, а АгПБ подавляет его. Активация рецепторов МС4 на нейронах латерального гипоталамуса пода-

вляет употребление пищи, а ингибирование рецепторов стимулирует пищевое поведение (рис. 16.11).

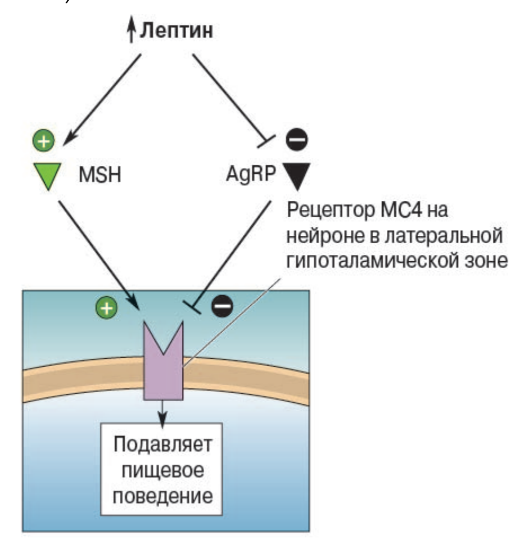


***Рис. 16.11.* Конкуренция за активацию рецептора MC4.** Один из способов, посредством которого aMSH, аноректический пептид, и AgRP, орексигенный пептид, оказывают прямо противоположное воздействие на метаболизм и пищевое поведение, заключается во взаимодействии с рецептором MC4, находящимся на некоторых гипоталамических нейронах. Если aMSH стимулирует рецептор MC4, то AgRP ингибирует его

Контроль пищевого поведения пептидами латерального гипоталамуса

Сейчас мы подошли к таинственному латеральному гипоталамусу, который, как представляется, играет особую роль в мотивировании нас на употребление пищи. Поскольку эта область мозга не организована в четко определенные ядра, она имеет неопределенное название **латеральная гипоталамическая зона** (см. рис. 16.7). Как упоминалось ранее, первым указанием на то, что латеральный гипоталамус участвует в мотивации пищевого поведения, было повреждение в нем, которое привело к тому, что животные перестали есть. Кроме того, электрическая стимуляция этой области вызывает пищевое поведение даже у сытых животных. Эти главные открытия касались всех млекопитающих, за которыми велись наблюдения, включая людей. Однако глубокое повреждение и электрическая стимуляция не только влияют на нейроны, тела которых расположены здесь, но также и на многочисленные различные аксоны, проходящие через латеральный гипоталамус. Современные эксперименты с использованием оп-

тогенетических методов для стимуляции и подавления конкретных типов нейронов (см. главу 4) обнаружили, что как нейроны, расположенные в латеральном гипоталамусе, так *и* аксоны, проходящие через латеральный гипоталамус, вносят свой вклад в мотивацию пищевого поведения. Сосредоточимся сначала на роли нейронов в латеральной зоне гипоталамуса.

Группа нейронов в латеральном гипоталамусе, которая получает прямой вход из чувствительных к лептину клеток дугообразного ядра, содержит еще один пептидный нейромедиатор, называемый *МКГ* (*меланинконцентрирующий* гормон). Эти клетки имеют чрезвычайно разветвленные связи в мозге, включая прямую моносинаптическую иннервацию большей части коры головного мозга. Кора участвует в организации и инициации целенаправленного поведения, такого как штурм холодильника. Система МКГ находится в стратегическом положении, чтобы информировать кору об уровнях лептина в крови и, следовательно, может вносить важный вклад в мотивацию поиска пищи. В качестве подтверждения этой идеи – инъекция МКГ в мозг стимулирует пищевое поведение. Кроме того, мутантные мыши, лишенные этого пептида, проявляют пониженное пищевое поведение, повышенную скорость метаболизма и являются худыми.

Была идентифицирована еще одна популяция латеральных гипоталамических нейронов с широко распространенным корковыми связями, содержащих другой пептид, названный *орексином*. Эти клетки также получают прямые сигналы из дугообразного ядра. Как и в случае с МКГ, и, как следует из названия, орексин является орексигенным пептидом (т.е. стимулирует пищевое поведение). Уровни как МКГ, так и орексина, повышаются в мозге, когда уровни лептина в крови падают. Оба эти пептида являются взаимодополняющими, а не конкурирующими. Например, орексин способствует инициации пищевого поведения, тогда как МКГ продлевает акт питания. Кроме того, орексин, который также называется *гипокретином*, играет очень важную роль в регуляции бодрствования. Как мы узнаем из главы 19, мутация гена, которая отключает сигналы орексина (гипокретина), приводит не только к потере веса, но и к чрезмерной сонливости в дневное время. Вероятно, сон подавляет пищевое поведение, к тому же сложно есть, когда вы спите. Однако вы будете удивлены, узнав, что бессонница и ожирение также часто идут рядом. Орексин (гипокретин) обеспечивает интересную связь между этими состояниями.

В заключение кратко подытожим гипоталамические реакции на уровень лептина крови. Помните, что уровень лептина повышается, когда телесный жир увеличивается, и падает, когда он уменьшается.

- *Повышение* уровня лептина стимулирует выделение αМСГ- и КАРТ-нейронами дугообразного ядра. Эти анорексигенные пептиды

действуют на мозг частично путем активации рецептора MC4 с целью ингибирования пищевого поведения и ускорения метаболизма.

- *Снижение* уровня лептина стимулирует высвобождение НПY и АгПБ нейронами дугообразного ядра и высвобождение МКГ и орексина нейронами в области латерального гипоталамуса. Воздействуя на мозг, эти орексигенные пептиды стимулируют пищевое поведение и понижают метаболизм.

КРАТКОВРЕМЕННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Регуляция тенденции искать и потреблять пищу уровнями лептина в теле очень важна, но еще это не вся история. Если отложить в сторону социальные и культурные факторы (такие как материнский приказ: "Ешь!"), мотивация к питанию зависит от того, сколько времени прошло с момента последнего приема пищи и как много мы тогда съели. Более того, мотивация продолжать есть, когда прием пищи начался, зависит от того, сколько пищи (и какого типа) уже съедено. Это примеры того, что мы называем кратковременной регуляцией пищевого поведения.

Полезно думать об этом процессе регуляции, представляя, что побуждение к еде может изменяться довольно медленно с повышением и снижением уровня лептина, оно увеличивается с помощью орексигенных сигналов, вырабатываемых в ответ на период голодания, и подавляется **сигналами насыщения**, которые возникают, когда мы едим и начинаем процесс пищеварения (т. е. прандиальный период). Эти сигналы насыщения как прекращают прием пищи, так и подавляют пищеварение на протяжении некоторого времени после этого. Во время этого постабсорбтивного периода (голодания) сигналы насыщения медленно рассеиваются, и вырабатываются орексигенные сигналы, пока тяга к еде снова не возьмет верх (рис. 16.12). Мы будем использовать эту модель для изучения биологической основы кратковременной регуляции пищевого поведения.

Аппетит, питание, пищеварение и насыщение

Вы проснулись утром после долгого ночного сна. Вы приходите на кухню, где обнаруживаете блины, готовящиеся на плите; когда они готовы, вы с энтузиазмом съедаете их, пока не насытитесь. Реакции вашего тела во время этого процесса можно разделить на три фазы: цефалическую, желудочную и субстратную (также называемую *интестинальной фазой*).

1. *Цефалическая фаза.* Вид и запах блинов вызывает ряд физиологических процессов, предшествующих употреблению завтрака.

Парасимпатический и энтеральный отделы ВНС активируются, вызывая секрецию слюны во рту и пищеварительных соков в вашем желудке.

2. *Желудочная фаза.* Эти реакции становятся гораздо более интенсивными, когда вы начинаете жевать, глотать и наполнять желудок пищей.
3. *Субстратная фаза.* По мере наполнения желудка частично переваренные блины попадают в кишечник, питательные вещества начинают поглощаться вашим кровотоком.

Когда вы проходите через эти фазы, сигналы, которые мотивируют потребление блинов, заменяются сигналами, прекращающими вашу трапезу. Давайте посмотрим на некоторые из орексигенных сигналов и сигналов насыщения, которые формируют пищевое поведение во время еды (врезка 16.2).

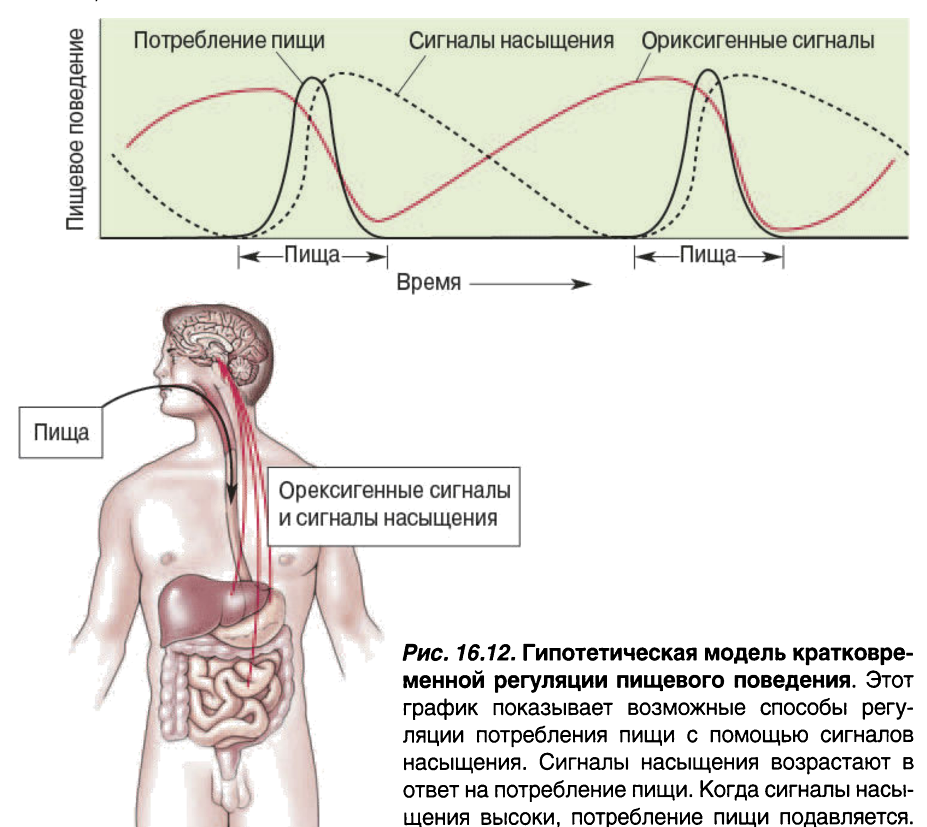
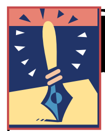


***Рис. 16.12.* Гипотетическая модель кратковременной регуляции пищевого поведения**. Этот график показывает возможные способы регуляции потребления пищи с помощью сигналов насыщения. Сигналы насыщения возрастают в ответ на потребление пищи. Когда сигналы насыщения высоки, потребление пищи подавляется. Когда сигналы насыщения падают до нуля, подавление исчезает и начинается потребление пищи



Врезка 16.2. Это интересно

Марихуана и аппетит

Хорошо известным последствием интоксикации марихуаной является стимуляция аппетита — эффект, известный потребителям как "жор". Активным ингредиентом марихуаны является D^9-тетрагидроканнабинол (ТГК), который изменяет нейронные функции путем стимуляции рецептора, называемого каннабиноидным рецептором 1 (КБ1). КБ1-рецепторы широко распространены во всем мозге, поэтому было бы слишком упрощенно рассматривать их только как предназначенные для регуляции аппетита. Тем не менее "медицинскую марихуану" часто приписывают (там, где она легализована) в качестве средства стимуляции аппетита у пациентов с такими хроническими заболеваниями, как рак и СПИД. Комплекс, который ингибирует рецепторы КБ1 (римонабант), был разработан и как средство подавления аппетита. Однако испытания препарата на людях были прекращены из-за побочных психических эффектов. Хотя это открытие указывает на то, что эти рецепторы делают гораздо больше, чем опосредуют повышение аппетита, все же интересно узнать, где в мозге КБ1-рецепторы действуют, стимулируя аппетит. Это неудивительно, так как КБ1-рецепторы связаны с нейронами, контролирующими питание в многих областях мозга, таких как гипоталамус. Некоторые из орексигенных эффектов ТГК связаны с изменением активности этих нейронов. Тем не менее нейроученые были удивлены, когда узнали в 2014 г., что в большей мере стимуляция аппетита происходит от повышенного обоняния, по крайней мере у мышей. Совместные исследования, проведенные нейроучеными из Франции и Испании, стран, известных своим пониманием хороших вкусов и запахов, показали, что активация КБ1-рецепторов в обонятельной луковице повышает обнаружение запахов и является необходимой для усиления аппетита, вызванного каннабиноидами у голодных мышей.

В главе 8 мы обсудили, как запахи активируют нейроны обонятельной луковицы, которая, в свою очередь, передает информацию обонятельной коре. Кора также посылает в луковицу сигналы обратной связи, которые формируют синапсы на ингибиторных интернейронах, называемых *гранулярными клетками*. Путем активации ингибирующих гранулярных клеток этот сигнал обратной связи из коры головного мозга ослабляет возрастающую обонятельную активность. Эти кортикофугальные синапсы используют глутамат в качестве нейромедиатора. Собственные эндоканнабиноиды мозга (анандамид и 2-арахидоноилглицерин) синтезируются в условиях голодания и ингибируют высвобождение глутамата, действуя на КБ1-рецепторы на терминалях кортикофугальных аксонов. Снижение активации гранулярных клеток глутаматом в луковице в итоге вызывает усиление чувства обоняния (рис. А). Остается определить, возникает ли повышенный аппетит из-за повышенного обоняния у потребителей марихуаны, но простой эксперимент, такой как закрывание вашего носа во время еды, убеждает, что большая часть гедонического удовольствия от пищи происходит от чувства обоняния.

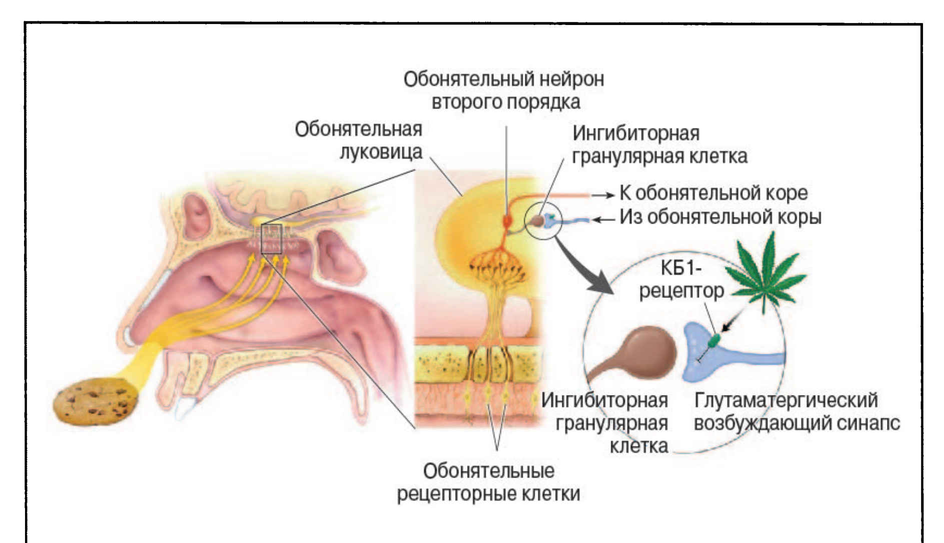


Рис. А. Активация КБ1-рецепторов с помощью ТГК — психоактивного компонента марихуаны — усиливает обоняние, подавляя высвобождение глутамата из кортикофугальных проекций к ингибиторным гранулярным клеткам обонятельной луковицы (*Источник:* адаптировано из [*Soria-Gomez* et al., 2014])

Грелин

Вам не нужно объяснять, что прием пищи начинается, потому что вы *голодны*. До недавнего времени ученые считали, что голод — это просто отсутствие сытости. Эта точка зрения изменилась в 1999 г. с открытием пептида, называемого **грелин**. Первоначально грелин считался исключительно фактором, стимулирующим высвобождение гормона роста. Однако исследователи быстро обнаружили, что пептид имеет высокую концентрацию в желудке и высвобождается в кровоток, когда желудок пуст. Ваш "урчащий" желудок высвобождает грелин ("гр-рррре-лин"). Внутривенное введение грелина сильно стимулирует аппетит и потребление пищи, активируя НПY/АгПБ-содержащие нейроны дугообразного ядра (те же самые нейроны активируются выбросом лептина в кровоток).

Растяжение желудка

Мы все знаем, каково это чувствовать себя "переполненным" после плотного приема пищи; как и следовало ожидать, растяжение стенок желудка является мощным сигналом насыщения. Стенки желудка богато иннервированы механосенсорными аксонами, и большинство из них поднимаются в мозг по **блуждающему нерву** (*nervus vagus*). Вспомните из приложения к главе 7 (том 1), что блуждающий нерв (X черепной нерв) содержит смесь сен-

сорных и моторных аксонов, начинается в продолговатом мозгу и блуждает в большей части полостей тела (*vagus* от латинского "блуждать"). Сенсорные аксоны блуждающего нерва активируют нейроны в **ядре одиночного тракта** в продолговатом мозге. Эти сигналы подавляют пищевое поведение.

Вы можете помнить, что ядро одиночного тракта было упомянуто несколько раз в разных контекстах. Вкусовое ядро, которое принимает прямой сенсорный сигнал от вкусовых рецепторов (см. главу 8), на самом деле является частью ядра одиночного тракта. Ядро одиночного тракта также является важным центром под управлением ВНС (см. главу 15). Теперь мы обнаружили, что это же ядро получает висцеральный сенсорный сигнал от блуждающего нерва. Легко заметить, как ядро с такими широко разветвленными связями является важным центром интеграции под контролем питания и метаболизма. Как вы знаете, насыщение, вызванное полным желудком, можно откладывать довольно долго, если то, что вы едите, достаточно вкусно.

Холецистокинин

В 1970-х гг. исследователи обнаружили, что введение пептида **холецистокинина (ХЦК)** снижает частоту приема и количество потребляемой пищи. ХЦК присутствует в некоторых клетках, которые выстилают кишечник, и в некоторых нейронах энтеральной нервной системы. Он высвобождается в ответ на стимуляцию кишечника некоторыми видами пищи, особенно жирами. Основное действие ХЦК как пептида насыщения распространяется на сенсорные аксоны блуждающего нерва. ХЦК действует в синергии с растяжением желудка для подавления пищевого поведения (рис. 16.13). Любопытно, что ХЦК, как и многие другие желудочно-кишечные пептиды, также содержится в отдельных популяциях нейронов центральной нервной системы (ЦНС).

Инсулин

Выделяемый в кровоток β-клетками поджелудочной железы, **инсулин** является жизненно важным гормоном (врезка 16.3). Хотя глюкоза всегда легко поставляется в нейроны, *транспортировка глюкозы в другие клетки организма требует инсулина.* Это означает, что инсулин важен для анаболического метаболизма, когда глюкоза транспортируется в печень, скелетные мышцы и жировые клетки для хранения, а также для катаболического метаболизма, когда, высвобождаясь из мест хранения, она захватывается другими клетками тела как топливо. Таким образом, уровень глюкозы в крови тесно регулируется уровнем инсулина: уровень глюкозы в крови повышается, когда уровень инсулина снижается; уровень глюкозы снижается, когда уровень инсулина повышается.

Выделение инсулина поджелудочной железой контролируется несколькими способами (рис. 16.14). Рассмотрим пример вашего завтрака с блинами. Во время цефалической фазы, когда вы ожидаете приема пищи, парасимпатическая иннервация поджелудочной железы (вызванная блуждающим нервом) стимулирует β-клетки высвобождать инсулин. В ответ уровень глюкозы в крови слегка падает, и это изменение, обнаруженное нейронами головного мозга, повышает вашу тягу к еде (частично путем активации НПY/АгПБ-нейронов дугообразного ядра). Во время желудочной фазы, когда пища попадает в ваш желудок, секреция инсулина дополнительно стимулируется желудочно-кишечными гормонами, такими как ХЦК. Высвобождение инсулина является максимальным в период субстратной фазы, когда пища полностью всасывается в кишечнике и уровень глюкозы в крови повышается. Действительно, главным стимулом для высвобождения инсулина является повышенный уровень глюкозы в крови. Это повышение уровня инсулина в крови в сочетании с повышенным уровнем глюкозы является сигналом насыщения и заставляет вас перестать есть.

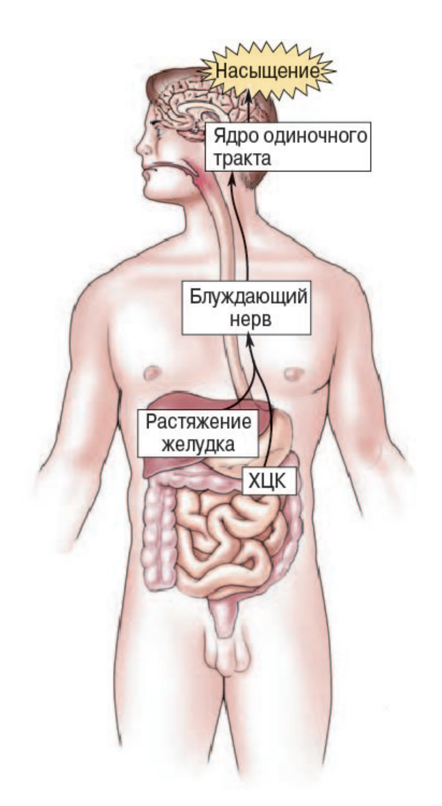


Рис. 16.13. **Влияние синергического действия растяжения желудка и ХЦК на пищевое поведение.** Оба сигнала сходятся в аксонах блуждающего нерва, что вызывает чувство сытости

В отличие от других рассмотренных нами сигналов насыщения, которые имеют связь с головным мозгом, главным образом через блуждающий нерв, переносимый кровью инсулин, направленный на подавление пищевого поведения, действует непосредственно на дугообразное и вентромедиальное ядро гипоталамуса. Похоже, что инсулин действует во многом подобно лептину, регулируя пищевое поведение.



Врезка 16.3. Это интересно

Сахарный диабет и инсулиновый шок

Инсулин, выпущенный из β-клеток поджелудочной железы, играет ключевую роль в поддержании энергетического баланса. После еды уровень глюкозы в крови повышается. Чтобы использоваться клетками тела, глюкоза должна быть перенесена через плазматическую мембрану с помощью специальных белков, называемых *переносчиками глюкозы*. Во всех клетках, кроме нейронов, внедрение переносчиков глюкозы в мембрану происходит, когда инсулин связывается с рецептором инсулина на поверхностности клеточной мембраны. Таким образом, для того, чтобы глюкоза использовалась или накапливалась этими клетками, необходимо, чтобы повышение уровня инсулина в крови сопровождалось повышением уровня глюкозы. В клиническом состоянии, известном как *сахарный диабет*, дефекты в производстве и высвобождении инсулина, или в клеточной реакции на инсулин, препятствуют нормальной реакции на повышение глюкозы. Следствием этого является повышение уровня сахара в крови (гипергликемия), потому что поглощенная глюкоза из кишечника не может быть захвачена клетками тела (кроме нейронов). Избыток глюкозы переходит в мочу, делая ее сладкой. На самом деле название болезни в переводе с латинского означает "сливание меда".



Эффективными видами лечения некоторых типов сахарного диабета являются подкожные инъекции инсулина. Однако это лечение связано с рисками. Передозировка инсулина вызывает снижение уровня глюкозы в крови (гипогликемию) и голодание нейронов головного мозга. Возникающее вследствие этого состояние, называемое *инсулиновым шоком*, характеризуется потливостью, тремором, беспокойством, головокружением и двоением в глазах. Если его вовремя не скорректировать, за его начальными признаками следуют бред, судороги и потеря сознания. Внезапная неврологическая реакция на гипогликемию иллюстрирует то, как жизненно важен энергетический баланс для нормального функционирования мозга (рис. А).

Рис. А. Снимок ПЭТ, наложенный на изображение МРТ человеческого тела. Горячие цвета (от красного до желтого) показывают области с высоким уровнем потребления глюкозы. Обратите внимание, что у мозга, даже в состоянии покоя, имеется очень высокий спрос на топливо. При снижении уровня глюкозы в крови, что бывает при инсулиновом шоке, функции мозга очень быстро нарушаются. (*Источник:* Siemens Healthcare and Professor Marcus Raichle, Washington University, St. Louis)



Рис. 16.14. **Изменения уровня инсулина в крови до, во время и после еды**. (*Источник:* адаптировано из [*Woods and Stricker*, 1999, p. 1094])

ПОЧЕМУ МЫ ЕДИМ

Мы говорили о сигналах, которые мотивируют пищевое поведение, но мы все еще не обсуждали, что это на самом деле значит с психологической точки зрения. Очевидно, что мы едим, потому что нам *нравится* еда. Этот аспект мотивации является гедоническим: нам это приятно, поэтому мы делаем это. Мы получаем удовольствие от вкуса, запаха, вида и ощущения пищи и от процесса еды. Однако мы также едим потому, что голодны и хотим есть. Этот аспект мотивации можно рассматривать как *редукцию желания*: удовлетворение тяги. Логично предположить, что "нравиться" и "желать" являются двумя аспектами единого процесса; в конце концов, мы обычно желаем пищи, которая нам нравится. Однако исследования на людях и животных показали, что "нравиться" и "желать" опосредуются разными цепями в мозге.

Подкрепление и вознаграждение

В экспериментах, поставленных в начале 1950-х гг. Джеймсом Олдсом и Питером Милнером из университета Макгилла в Монреале, Канада, в мозг крыс были имплантированы электроды, чтобы исследовать влияние электрической стимуляции мозга на поведение животных. Животным разрешалось свободно исследовать ящик площадью около 0,27 м². Каждый раз,

когда крыса попадала в один из углов ящика, исследователи проводили стимуляцию мозга. Они заметили, что, когда электроды были установлены в определенных частях мозга, это заставляло животных проводить все свое время в углу, в котором приводилась стимуляция. Блестяще изменив этот эксперимент, Олдс и Милнер установили новую коробку с рычагом на одной стороне, когда на рычаг нажимали, он вызывал стимуляцию мозга (рис. 16.15). Вначале крысы блуждали по коробке, иногда случайно нажимая на рычаг. Но со временем они стали повторно нажимать на рычаг, чтобы получить электростимуляцию. Такое поведение называется **электрической автостимуляцией**. Иногда крысы настолько захватывались нажатием рычага, что забывали о пище и воде, и останавливались, только когда падали от изнеможения (врезка 16.4).

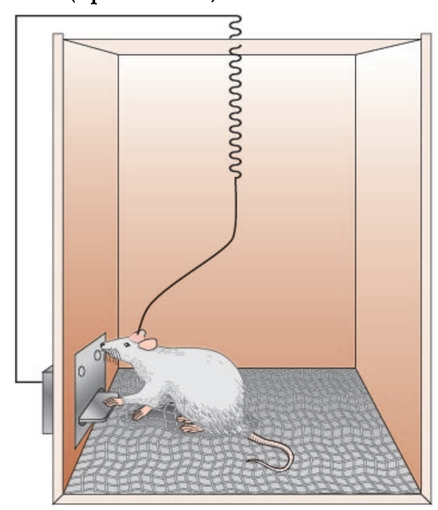


Рис. 16.15. **Электрическая автостимуляция мозга крысы**. Когда крыса давит на рычаг, она получает короткий электрический ток через электрод в ее мозге

Электрическая автостимуляция, таким образом, предоставляла *вознаграждение*, которое *подкрепляло* привычку нажимать на рычаг. Путем систематического перемещения стимулирующего электрода в разные области мозга исследователи смогли определить конкретные участки, которые подкреплялись. Как выяснилось, наиболее эффективные для самостимуляции участки пролегали вдоль траектории дофаминергических аксонов, берущих начало в вентральной тегментальной области и проецирующих вдоль латерального гипоталамуса в несколько областей переднего мозга (рис. 16.16). Наркотики, которые блокируют рецепторы дофамина, понижают самостимуляцию, предлагая животным работать, чтобы стимулировать высвобождение в мозгу дофамина. Эта идея получила дальнейшее

развитие, когда исследователи обнаружили, что животные будут нажимать рычаг, чтобы получить инъекцию амфетамина, препарата, который высвобождает дофамин в мозге. Хотя электрическая автостимуляция мозга производит больше, чем высвобождение дофамина, не вызывает вопросов то, что высвобождение дофамина подкрепляет поведение, которое оно вызывает. Эти эксперименты предложили механизм, благодаря которому естественное вознаграждение (еда, вода, секс) подкрепляют конкретное поведение. Действительно, голодная крыса нажимает рычаг, чтобы получить кусочек пищи, и эта реакция также сильно подавляется блокаторами рецепторов дофамина.

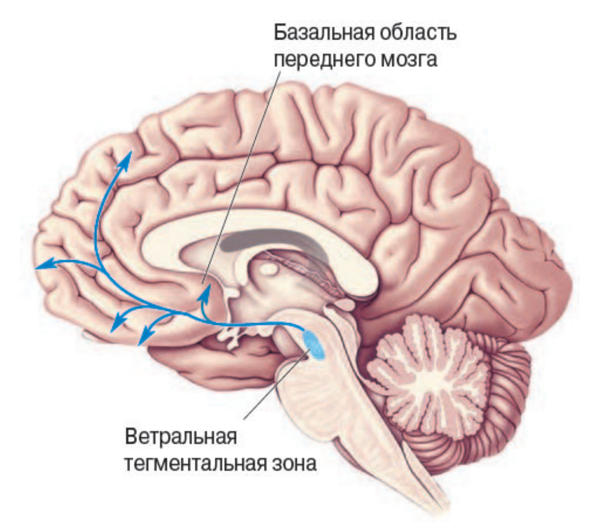


Рис. 16.16. **Мезокортиколимбическая дофаминовая система.** Животные мотивированы на поведение, стимулирующее высвобождение дофамина в области основания переднего мозга

Роль дофамина в мотивации

В течение многих лет считалось, что проекция дофамина из вентральной тегментальной области в передний мозг служила гедонической наградой – другими словами, удовольствием. В случае питания считалось, что дофамин высвобождался как реакция на вкусные продукты, делая ощущения приятными. Животные были мотивированы искать вкусную пищу ради гедонического вознаграждения: выброса дофамина в передний мозг.

Однако в последние годы эта простая идея была поставлена под сомнение. Разрушение дофаминергических аксонов, проходящих через латеральный гипоталамус, не уменьшает гедонических реакций на пищу, даже если животные перестают есть. Если вкусный кусочек положить на язык крысы,



Врезка 16.4. Это интересно

Автостимуляция человеческого мозга

Чтобы определить ощущения, вызванные стимуляцией мозга, в идеале следовало бы стимулировать мозг человека, вставив электроды и спросив, что он чувствует. Ясно, что это не представляется возможным по этическим причинам. Однако как последняя надежда в лечении разрушительных заболеваний иногда в мозг человека вживляются внутричерепные электроды, которые он может самостоятельно стимулировать. Рассмотрим двух пациентов, исследованных Робертом Хитом в Медицинской школе в Тулане в 1960-х гг.

У первого пациента была тяжелая нарколепсия; он резко впадал в глубокий сон из состояния бодрствования (нарколепсия и сон будут обсуждаться в главе 19). Это заболевание очень мешало ему жить и явно доставляло трудности в работе. В разные области его мозга были имплантированы 14 электродов, чтобы найти участок, который при самостимуляции мог бы поддерживать его бодрствование. Когда пациент стимулировал свой гиппокамп, он сообщил, что чувствует легкое удовольствие. Стимуляция покрышки его среднего мозга заставила его бодрствовать, но испытывать неприятные чувства. Участок, который он выбрал сам для постоянной самостимуляции, — септальная область переднего мозга (рис. А). Стимулирование этой области делало его более бодрым и приносило приятное чувство, которое он описал как нарастание до оргазма. Он сообщил, что иногда нажимал кнопку снова и снова, безуспешно пытаясь достичь оргазма, но в конечном итоге это заканчивалось разочарованием.

Случай второго пациента был немного сложнее. У этого человека электроды были имплантированные в 17 участков мозга, чтобы узнать что-то о локализации его тяжелой эпилепсии. Он сообщил о приятных ощущениях, связанных со стимуляцией септальной области и покрышки среднего мозга. Как и в первом вышеупомянутом случае, стимуляция септальной области была связана с сексуальными ощущениями. Стимуляция среднего мозга приносила ему чувство

у которой вызвано такое поражение, животное все равно будет вести себя так, как если бы еда вызывала приятные ощущения (крысиный вариант причмокивания губами), и кусок будет съеден. Животное, лишенное дофамина, ведет себя так, как если бы ему *нравилась* еда, но оно не *хочет* есть. Очевидно, животному не хватает мотивации искать пищу, хотя, похоже, ему нравится, когда она доступна. И наоборот, стимуляция аксонов дофамина в латеральном гипоталамусе нормальных крыс, похоже, вызывает тягу к пище без увеличения гедонического воздействия пищи. Неудивительно, что последние исследования тяги, связанной с зависимостью (наркотической, алкогольной и даже шоколадной) сфокусированы на роли этого дофаминергического пути (врезка 16.5). Не случайно некоторые из наркотиков, вызывающие наибольшее привыкание (например, кокаин и амфетамин), действуют непосредственно на дофаминовые синапсы в мозге.

"счастливого опьянения". Другие легкие приятные чувства были вызваны стимуляцией миндалины и хвостатого ядра. Интересно, что участок, который он чаще всего стимулировал, находился в медиальном таламусе, хотя стимуляция здесь вызвала раздражающее чувство, которое было менее приятным, чем стимуляция в других местах. Пациент утверждал, что стимулировал эту область больше всего, потому что это приносило ему чувство, будто он собирается что-то вспомнить. Он повторял эту стимуляцию, бесполезно пытаясь полностью вернуть воспоминание, хотя этот процесс заканчивался неудачей.

Оба этих конкретных случая, как и многие другие, допускают, что автостимуляция не является синонимом удовольствия. Часто какое-то вознаграждение или ожидаемое вознаграждение связано со стимуляцией, но опыт при этом не всегда приятный.

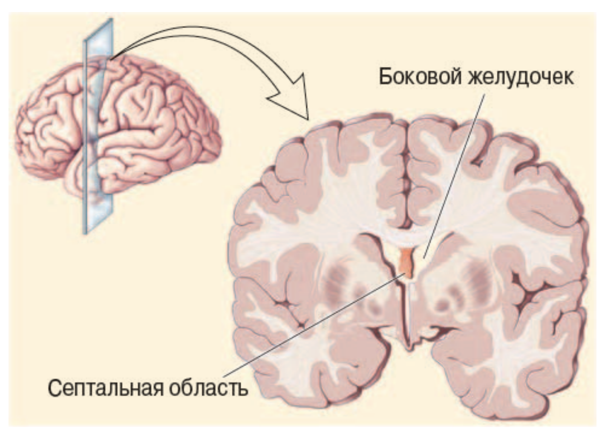


Рис. А. **Септальная область у человека, участок электрической самостимуляции находится в ростральном переднем мозге ниже латерального желудочка**

Ключ к пониманию того, как сигналы дофамина влияют на поведение, был получен из исследований животных, у которых активность дофаминовых нейронов в вентральной тегментальной области среднего мозга отслеживалась с помощью микроэлектродов. В одном важном исследовании Вольфрам Шульц и его коллеги из Кембриджского университета, Англия, выяснили, что происходило с дофаминовыми нейронами, когда обезьяне давали глоток сока вскоре после того, как включался свет. Первоначально, прежде чем обезьяна осознала, что свет предвещает доставку сока, Шульц обнаружил, что нейроны дофамина не реагировали на свет, но становились более активными, когда сок был получен. Это то, что можно было бы ожидать, если бы нейроны дофамина просто регистрировали появление приятного опыта. Однако после того как свет и сок неоднократно появлялись вместе, дофаминовые нейроны все же изменили модель сигнала.



Врезка 16.5. Это интересно

Дофамин и наркомания

Что общего имеют такие наркотики, как героин, никотин и кокаин? Они действуют на разные нейромедиаторные системы в мозге (героин на опиатную систему, никотин — на холинергическую, а кокаин — на дофаминергическую и норадренергическую системы) и вызывают различные влияния на психику. Однако все три эти наркотика вызывают сильное привыкание. Это общее их свойство объясняется тем, что все они действуют на схемы в мозге, которые мотивируют поведение — в данном случае поведение, связанное с поиском наркотиков. Мы можем многое узнать о механизмах мотивации в мозге путем изучения наркомании (и наоборот).

Крысы, подобно людям, будут самостоятельно вводить наркотики и развивать явные признаки наркотической зависимости. Исследования, использовавшие микроинфузию наркотиков непосредственно в мозг, обозначили участки, где наркотики вызывают привыкание. В случае героина и никотина ключевым местом действия является вентральная тегментальная область (ВТО), обитель дофаминовых нейронов, которые проецируют аксоны через латеральный гипоталамус в передний мозг. Эти дофаминергические нейроны имеют как опиатные, так и никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. В случае кокаина основным местом действия является прилежащее ядро (*nucleus accumbens*) — одна из главных мишеней восходящих дофаминергических аксонов в переднем мозге (рис. А). Вспомните из главы 15, что кокаин продлевает действие дофамина на его рецепторы. Таким образом, эти три препарата либо стимулируют высвобождение дофамина (героин, никотин), либо усиливают действие дофамина (кокаин) в прилежащем ядре.

Точную роль дофамина в мотивационном поведении все еще предстоит исследовать. Однако имеется множество свидетельств о том, что животные

Теперь они реагировали кратко, когда свет загорался, но не реагировали на получение сока. Кроме того, если Шульц и его коллеги обманывали обученную обезьяну и не давали ей сок после света, они обнаружили, что сигналы дофаминовых нейронов снижались во время ожидания награды (рис. 16.17). Эти эксперименты привели к пониманию того, что активность дофаминовых нейронов сигнализирует об ошибках в *прогнозировании вознаграждения*: события, которые оказывались “лучше, чем ожидалось”, приводили к активации дофаминовых нейронов; события, которые оказывались “хуже, чем ожидалось”, приводили к их подавлению; те же события, которые соответствовали ожиданиям, не вызывали изменения сигнала, даже если обеспечивали гедоническую награду (сок по-прежнему вкусен, даже если вы так и думали). Поведение, которое вызывало ожидаемые (или лучше ожидаемых) результаты, повторялось; если результаты оказывались хуже ожидаемых, — нет.

мотивированы на поведение, стимулирующее высвобождение дофамина в прилежащем ядре и связанных с ним структур. Поэтому поведение, связанное с доставкой наркотиков, стимулирующих высвобождение дофамина, сильно подкрепляется. Однако хроническая чрезмерная стимуляция этого пути вызывает гомеостатическую реакцию: дофаминовая система "вознаграждения" выходит из-под контроля. Эта адаптация приводит к феномену *толерантности к наркотикам*, когда требуется все больше и больше наркотика для получения желаемого (или требуемого) эффекта. Действительно, прекращение приема наркотиков у зависимых животных сопровождается заметным снижением высвобождения и эффективности дофамина в прилежащем ядре. И, конечно же, одним из симптомов ломки является сильное стремление принять отмененный наркотик.

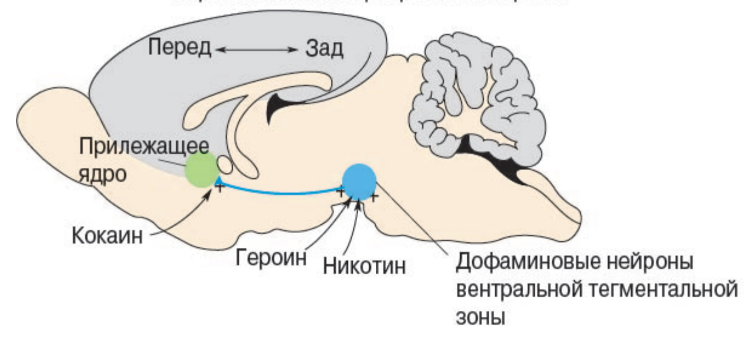


Рис. А. **Сильные наркотики действуют на путь дофамина из вентральной тегментальной области к прилежащему ядру. (*Источник:* адаптировано из [*Wise*, 1996, p. 248, fig. 1])**

Так же, как обезьяна, которая выучила, что свет предвещает получение сока, вы знаете, что запах или вид блинов и кофе предвещают завтрак. Этот тип обучения интегрируется в "цефалическую" подготовку к приему пищи. Дофамин тесно задействован в механизме, стоящем за этим обучением. Синаптические связи, которые являются активными во время повышения уровня дофамина и незадолго до этого, постоянно меняются, чтобы сохранить память об этом. Хотя данный тип обучения очевидно целесообразен в обычных условиях, воздействие наркотических веществ ломает его, что зачастую имеет разрушительные последствия. Как упоминалось ранее, сильные наркотики похожи тем, что действуют на центральную дофаминергическую систему в мозге. Изучая то, как синапсы меняются при воздействии наркотиков, исследователи проникли в суть не только нейробиологии зависимости и ее возможного лечения, но также и того, как мозг формирует воспоминания (врезка 16.6). Более подробно механизмы формирования памяти мы рассмотрим в главе 25.

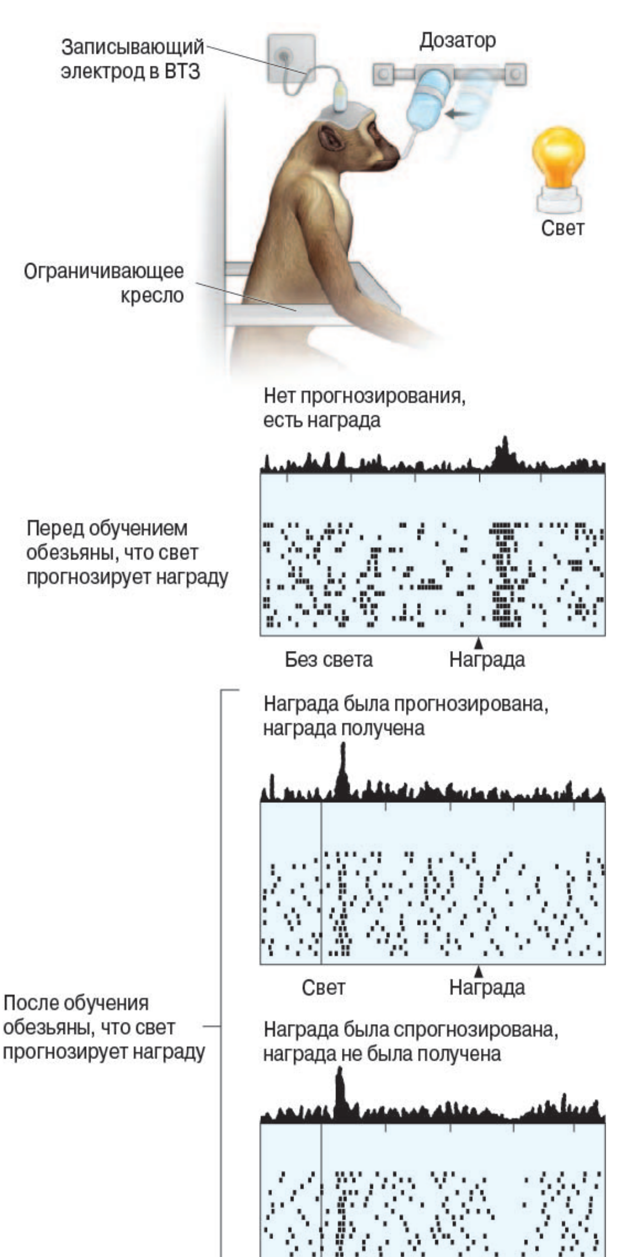


Рис. 16.17. Дофаминовые нейроны в вентральной области покрышки посылают сигналы, когда ожидается вознаграждение

Серотонин, еда и настроение

Настроение и еда взаимосвязаны. Подумайте, насколько вы ворчливы, когда сидите на ограниченной диете, или как хорошо себя чувствуете, когда вдыхаете запах свежеиспеченного печенья с шоколадной крошкой и надкусываете его. Как упоминалось в главе 15, единая система в мозге, задействованная в контроле настроения, использует в качестве нейромедиатора серотонин. Серотонин обеспечивает одну из связей между едой и настроением.

Измерение серотонина в гипоталамусе показывает, что его уровень является низким в постабсорбционном периоде, повышается в ожидании пищи и дает всплеск во время еды, особенно в ответ на углеводы (рис. 16.18). Серотонин выделяется из пищевой аминокислоты триптофана, а уровень триптофана в крови варьирует в зависимости от количества углеводов в рационе (см. врезку 15.2 в главе 15). Повышение уровня триптофана в крови и серотонина в мозгу — одно из вероятных объяснений эффекта шоколадного печенья, поднимающего настроение. Это влияние "углеводов" на настроение особенно проявляется в периоды стресса, возможно, объясняя поведение, связанное с поиском пищи, и, как следствие, набор веса у многих студентов-первокурсников.

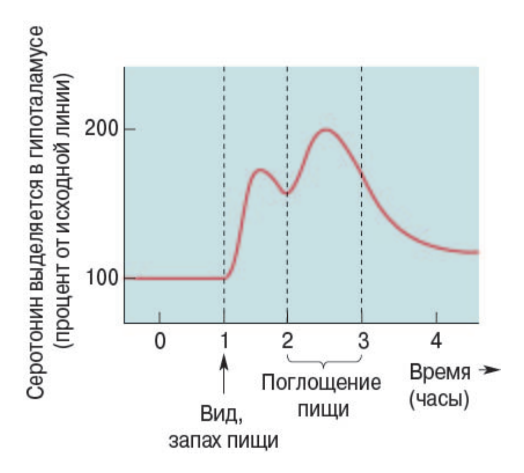


***Рис. 16.18.* Изменения в уровнях гипоталамического серотонина до и во время еды**. Считается, что поднимающие настроение эффекты приема пищи связаны с высвобождением серотонина в мозге. (*Источник:* адаптировано из [*Schwartz* et al., 1990])

Интересно отметить, что препараты, повышающие уровень серотонина в мозге, очень эффективно подавляют аппетит. Одним из таких препаратов является дексфенфлурамин (торговое название Redux), который успешно использовали для лечения человеческого ожирения. К сожалению, у препарата были обнаружены токсичные побочные эффекты, что привело к его изъятию с рынка в 1997 г.

Считается, что аномалии в серотониновой регуляции в мозге являются одним из факторов, который способствует расстройствам пищевого по-

ведения. Определяющей характеристикой **нервной анорексии** является добровольное поддержание веса тела на аномально низком уровне, в то время как **нервная булимия** характеризуется частыми срывами в пищевом потреблении, компенсируемыми зачастую насильственной рвотой. Эти расстройства также часто сопровождаются *депрессией*, серьезным нарушением настроения, связанным с понижением уровня серотонина в мозге (мы рассмотрим расстройства настроения в главе 22). Связь с серотонином является самой явной в случае булимии. Кроме подавленного настроения, низкий уровень серотонина уменьшает насыщение. В самом деле антидепрессанты, которые направлены на повышение уровня серотонина в мозге (например, флуоксетин, или прозак), также являются эффективным средством лечения большинства пациентов с нервной булимией.

ДРУГИЕ ВИДЫ МОТИВИРОВАННОГО ПОВЕДЕНИЯ

Мы рассмотрели употребление пищи и регуляцию энергетического баланса, чтобы показать вам детальную картину механизмов, которыми мозг провоцирует поведение. Системы, связанные с мотивацией некоторых других видов поведения, являющихся основными для выживания, также интенсивно изучалась. Хотя мы и не будем глубоко касаться этих других систем, быстрый обзор покажет, что основные принципы здесь те же, что и в случае пищевого поведения. Мы увидим, что трансдукция физиологических стимулов в кровь происходит в специальных областях гипоталамуса, гуморальные и висцеромоторные реакции провоцируются активацией перивентрикулярной зоны и медиального гипоталамуса, а поведенческие действия зависят от латерального гипоталамуса.

Питьевое поведение

Питьевое поведение стимулируют два разных физиологических сигнала. Как упоминалось в главе 15, одним из них является снижение объема крови, или *гиповолемия*. Другим является повышение концентрации растворенных веществ в крови, или *гипертоничность*. Два этих триггера жажды запускаются различными механизмами.

Жажда, вызванная гиповолемией, называется **волюметрической жаждой**. В главе 15 мы использовали пример снижения объема крови, чтобы проиллюстрировать, когда и как вазопрессин высвобождается в задней доле гипофиза магноцеллюлярными нейросекреторными клетками. Вазопрессин (также называемый *антидиуретическим гормоном*, или АДГ) действует непосредственно на почки, повышая сохранение воды и препятствуя производству мочи. Выделение вазопрессина, связанное с волюметрической жаждой, вызывается двумя типами стимулов (рис. 16.19). Во-первых,

повышением уровня ангиотензина II в крови, которое происходит в ответ на снижение притока крови к почкам (см. рис. 15.5 в главе 15). Циркулирующий ангиотензин II действует на нейроны субфорникального органа конечного мозга, которые, в свою очередь, непосредственно стимулируют магноцеллюлярные нейросекреторные клетки гипоталамуса для выделения вазопрессина. Во-вторых, механорецепторы в стенках основных кровеносных сосудов и сердца сигнализируют о снижении кровяного давления, которое сопровождает снижение объема крови. Эти сигналы прокладывают свой путь в гипоталамус через блуждающий нерв и ядро одиночного тракта.

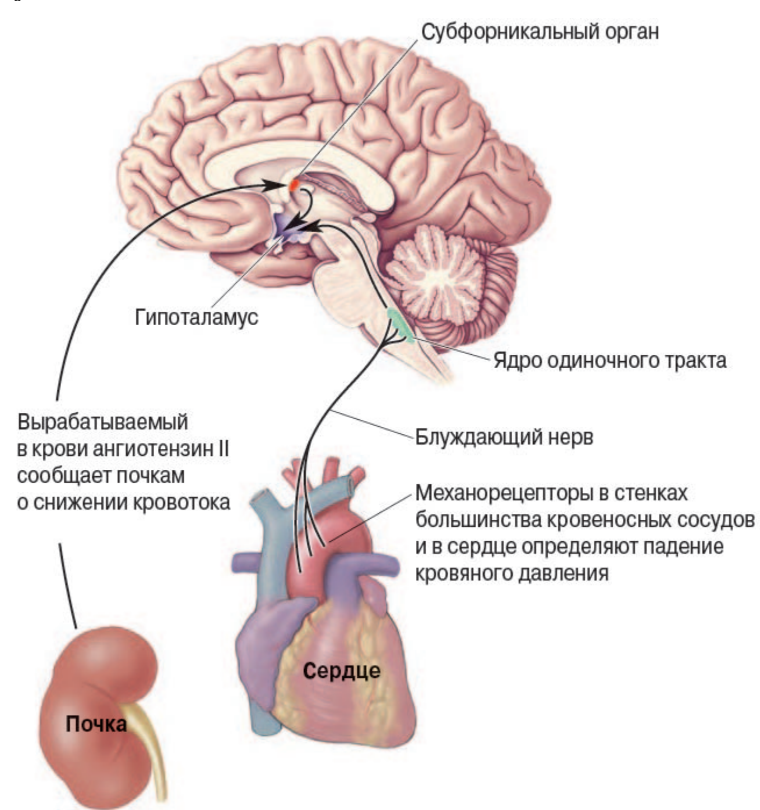
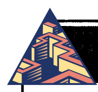


Рис. 16.19. **Пути, запускающие волюметрическую жажду**. Гиповолемия регистрируется двумя способами. Во-первых, ангиотензин II, высвобожденный в кровоток в ответ на снижение притока крови к почкам, активирует нейроны в субфорникальном органе. Во-вторых, механосенсорные аксоны в составе блуждающего нерва, обнаруживающие падение артериального давления, активируют нейроны в ядре одиночного тракта. Субфорникальный орган и ядро одиночного тракта передают эту информацию в гипоталамус, который организует скоординированную реакцию на снижение объема крови



Врезка 16.6. Дорогой открытий



Изучение наркотической тяги

Джули Кауэр

После колледжа мне посчастливилось работать техником-лаборантом в лаборатории Энн Бекофф в университете Колорадо. Энн изучала генераторы двигательных паттернов — простые схемы в спинном мозге, которые делают возможными скоординированные движения мышц. Энн и я исследовали, что происходит после вылупливания инкубаторных цыплят с их генератором паттерна вылупливания, раз эта модель не имеет явного дальнейшего использования. Когда цыпленок готов вылупиться из яйца, он плотно скручен, его голова, согнутая под крылом, направлена наружу к скорлупе. Каждые 20 с или около того он выполняет два сильных толчка ногами, которые продвигают его тело немного к краю яйца. Клюв постепенно проделывает круглое отверстие, и когда оно становится достаточно большим, сильные движения ног позволяют цыпленку вылупиться. Чтобы протестировать дальнейшую судьбу генератора паттерна вылупливания, моя задача заключалась в том, чтобы поместить записывающие электроды в мышцы ног вылупившегося цыпленка, а затем аккуратно сложить его обратно в инкубационную позу, но на этот раз в стеклянное яйцо. Примечательно, что цыпленок становился тихим и вскоре начинал делать движения ногами, не отличимые от движений при нормальной инкубации. Но что более удивительно, мы обнаружили, что у цыплят в возрасте даже двух месяцев можно было вызвать “вылупление”; генератор паттерна вылупления, по-видимому, оставался доступным даже после нескольких недель с момента его последнего использования, если он становился необходим. Это было круто — возвращать недельных цыплят в стеклянные яйца и вместе с этим “инкубировать” свой собственный научный подход. Я высоко оценила стратегию Энн задавать простые вопросы, на которые можно было дать исчерпывающие ответы, и разбивать сложную проблему на более мелкие части, которые можно четко понять. С тех пор этот подход стал руководящим принципом моей научной деятельности.

Как нервная система сохраняет информацию? Вокруг этого вопроса была сфокусирована моя работа с момента окончания аспирантуры, где я впервые исследовала клеточную основу стойких изменений в нервной системе *Аплизии,* гигантского морского моллюска (будет обсуждаться в главе 25). Мое увлечение долгосрочными изменениями в нейронной возбудимости привело меня к постдокторской работе по долговременной потенциации синаптической передачи — феномена, обнаруженного совсем недавно, — и я осталась там навсегда! Возбуждающие синапсы, когда стимулируются только на одну-две секунды, устойчиво повышают свой потенциал в течение многих часов. Возможность изучать то, как отдельные синапсы устойчиво меняются, было именно тем, чего я искала.

Чтобы сохранить информацию, мозгу нужно изменяться в ответ на внешние стимулы, таким образом, становится понятно, что многие цепи потенциально способны к синаптической модификации. Когда в 1991 г. у меня появилась собственная лаборатория, эта идея заинтересовала меня еще больше и привела прямо к работе над цепями, лежащими в основе мотивации, в университете Брауна. Моя

лучшая университетская подруга Марина Вольф изучала связанные с наркоманией изменения мозга и предположила, что сильные наркотики могут изменять синаптическую пластичность в мотивационной цепи, которая включает вентральную тегментальную область (ВТА) и прилежащее ядро. Ее догадка заложила фундамент для работы нашей и ряда других лабораторий, занимающихся поисками синаптической основы зависимости.

Животные будут самообеспечивать себя теми же наркотиками, что и зависимые люди, и их поведение поиска наркотиков сильно напоминает поведение наркозависимых людей. Например, грызуны будут нажимать на рычаг, чтобы получить кокаин, и будут делать работу и даже переживать болезненные удары током, чтобы только нажать на рычаг и получить наркотик, точно так же, как наркозависимые люди будут страдать от огромных личных потерь ради получения наркотика. Ключевой идеей в этом исследовании было то, что сильные наркотики взламывают дофаминовые нейроны в среднем мозге (элемент системы контроля мотивации) и таким образом вызывают огромную тягу к наркотику, аналогичную, возможно, тяге к воде, если человек лишен ее в течение длительного периода. Интересно, что мы обнаружили: ингибирующие ГАМК-ергические синапсы на дофаминовых нейронах теряют свою нормальную способность проявлять долговременную потенциацию после одноразового воздействия препарата. По истечении некоторого времени стало известно, что все сильные наркотики усиливают высвобождение дофамина из нейронов ВТЗ и потерю долговременной потенциации в ингибирующих синапсах (и итоговую потерю ингибирования) дофаминовых нейронов, что, весьма вероятно, тоже играет свою роль.

Затем мы сделали два ключевых открытия. Во-первых, все многочисленные сильные наркотики стирают долговременную потенциацию ГАМК-ергичных синапсов. Во-вторых, короткий стресс-фактор (5-минутное воздействие холодной воды) имел точно такой же эффект. Что это могло означать, ведь вознаграждающие эффекты наркотиков кажутся совершенно противоположными неприятным эффектам стресса? Предыдущая работа показала, что у крыс, которые "излечились" от самообеспечения кокаином (они выучили, что давление на рычаг больше не вызывает доставку наркотиков), небольшая доза препарата или стрессовое переживание восстанавливали мощное поведение поиска наркотиков, процесс, известный как "возобновление". Наркозависимые пациенты также сообщают, что минимальное воздействие наркотиков или стресс могут спровоцировать рецидив и тягу к наркотикам. Было высказано предположение, что наркотики или стресс провоцируют поиск наркотиков путем активации мотивационной цепи.

Как мог наш редукционистский подход к изучению деталей работы синапсов рассказать нам что-то о таком сложном расстройстве, как наркомания? Мы ставили много экспериментов, чтобы выявить, какие молекулы и пути необходимы для блокирования стрессом долговременной потенциации ингибирующих синапсов ВТЗ. Мы обнаружили одну молекулу, которая была явно необходима: каппа-опиоидный рецептор. Если бы мы использовали ингибитор, чтобы блокировать каппа-рецептор до воздействия стресса, то обнаружили бы, что стрессовые переживания не влияют на долговременную потенциацию. Таким образом, мы нашли фармакологический инструмент, который предотвращает это изменение

мозга, вызванное острым стрессом. Могут ли блокаторы каппа-рецепторов также влиять и на поведение рецидива? Наши коллеги Крис Пирс и Лиза Бриан из университета Пенсильвании научили крыс самообеспечивать себя кокаином в ответ на нажатие рычага; затем они больше не предоставляли кокаин при нажатии рычага. В течение нескольких дней крысы нажимали рычаг все реже и реже, затем, как и ожидалось, краткий стрессовый опыт в один момент восстановил постоянное нажатие рычага, даже когда кокаина не было. Однако если перед стрессом крысам вводили ингибитор каппа-рецептора, такое возобновление не наблюдалось! Эти захватывающие открытия подтверждали идею о том, что опиатные рецепторы каппа обычно активируются во время стрессового опыта и вносят непосредственный вклад в инициирование поведения поиска наркотиков у животных, и, возможно, в поведение рецидива у людей. Поэтому ингибиторы каппа-рецепторов могут иметь клиническую ценность при лечении вызванного стрессом рецидива наркомании. Несмотря на сложность мозга, подход к пониманию его составных частей и процессов непредсказуемым и удивительным образом оказался чрезвычайно мощным.

Работать с этой командой выдающихся ученых в течение многих лет было потрясающе интересно. Вместе мы переживали взлеты и падения, периоды застоя и захватывающих открытий. Наш проект демонстрирует, как знание строительных блоков сложной системы не только помогло понять работу мозга, но также предложило способы контролировать пластичность мозга. В нашем случае редукционистский подход дал представление о возможной стратегии лечения зависимых людей.

В дополнение к этой гуморальной реакции уменьшение объема крови: 1) стимулирует симпатический отдел ВНС, который помогает исправить снижение артериального давления, сужая артериолы; и 2) сильно мотивирует животных искать и пить воду. Неудивительно, что латеральному гипоталамусу предписывают инициирование поведенческой реакции, хотя детали этого процесса до сих пор плохо изучены.

Еще одним стимулом ощущения жажды является то, что высокое давление крови фиксируется нейронами другой специализированной области переднего мозга, в которой отсутствует гематоэнцефалический барьер, — **сосудистым органом терминальной пластинки (СОТП).** Когда кровь становится гипертонической, вода покидает клетки посредством процесса осмоса. Эта потеря воды преобразуется нейронами СОТП в изменение частоты возникновения потенциалов действия. Нейроны СОТП: 1) непосредственно возбуждают магноцеллюлярные нейросекреторные клетки, которые секретируют вазопрессин; и 2) стимулируют **осмометрическую жажду,** мотивацию пить воду при обезвоживании (рис. 16.20). Повреждение СОТП полностью предотвращает поведенческие и гуморальные реакции на обезвоживание (но не реакции на потери объема крови).

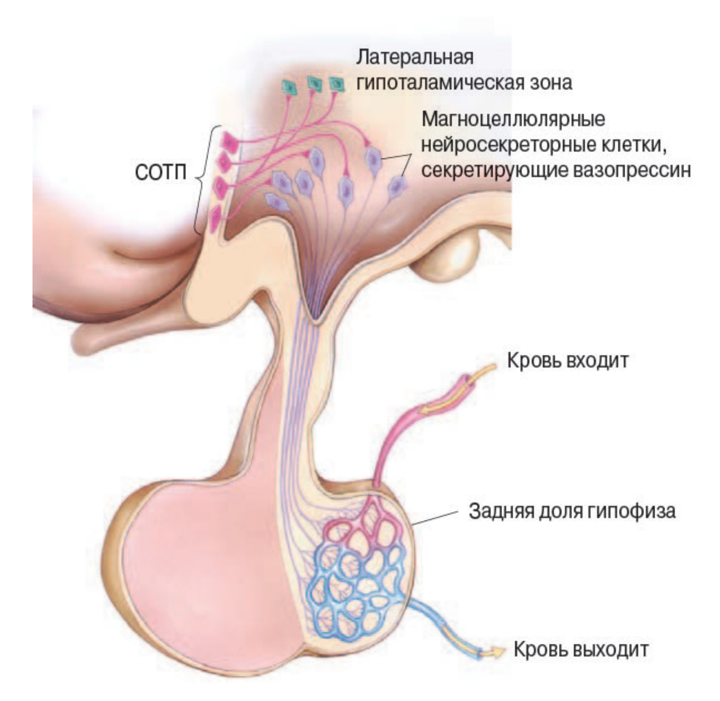


***Рис. 16.20.* Осмометрическая жажда: реакция гипоталамуса на обезвоживание.** Кровь становится гипертонической, когда теряет воду. Гиперточность крови определяется нейронами сосудистого органа терминальной пластинки (СОТП). СОТП активирует магноцеллюлярные нейросекреторные клетки и клетки в латеральном гипоталамусе. Нейросекреторные клетки выделяют вазопрессин в кровь, а нейроны латерального гипоталамуса провоцируют осмометрическую жажду

Мотивация к питьевому поведению и секреция вазопрессина гипоталамусом (и удержание воды почками) происходят параллельно. Однако избирательная потеря вазопрессин-секретирующих нейронов гипоталамуса вызывает любопытное состояние, называемое *несахарным диабетом*, при котором организм работает против мозга. Вследствие утраты вазопрессина почки пропускают слишком много воды из крови в мочу. В результате дегидратация стимулирует сильную мотивацию пить воду; однако вода, абсорбированная из кишечника, быстро проходит через почки в мочу. Таким образом, несахарный диабет характеризуется крайней жаждой в сочетании с частым выделением большого количества прозрачной, водянистой мочи. Это состояние лечится путем восполнения недостающего вазопрессина.

Терморегуляция

Вам жарко – вы ищете прохладное место. Вам холодно – вы хотите согреться. Мы все мотивированы взаимодействовать с внешней средой, чтобы поддерживать наше тело в узком диапазоне температур. Необходимость такой регуляции очевидна: клетки тела настроены на постоянную температуру, равную 37°C (98,6°F), и отклонения от этой температуры препятствуют нормальному клеточному функционированию.

Нейроны, меняющие скорость своих сигналов в ответ на небольшие изменения температуры, находятся повсюду в головном и спинном мозге. Однако наиболее важные для температурного гомеостаза нейроны расположены в виде скоплений в переднем гипоталамусе. Эти клетки трансформируют небольшие колебания температуры крови в изменения скорости своих сигналов. Гуморальные и висцеромоторные реакции впоследствии провоцируются нейронами *медиальной преоптической зоны* гипоталамуса; соматические двигательные (поведенческие) реакции провоцируются нейронами латеральной гипоталамической зоны. Повреждения в этих разных участках могут выборочно отменять различные компоненты интегрированной реакции.

Падение температуры обнаруживается чувствительными к холоду нейронами переднего гипоталамуса. В ответ на это из передней доли гипофиза выделяется ТТГ. ТТГ стимулирует высвобождение гормона тироксина из щитовидной железы, что вызывает повсеместное ускорение клеточного метаболизма. Висцеромоторная реакция проявляется в сужении кровеносных сосудов в коже и пилоэрекции (гусиной коже). Непроизвольная соматическая двигательная реакция проявляется дрожью (для генерирования тепла в мышцах) и, конечно же, еще одной соматической реакцией – поиском тепла.

Повышение температуры обнаруживается теплочувствительными нейронами переднего гипоталамуса. В ответ на это происходит замедление метаболизма путем снижения выделения ТТГ, оттока крови к периферии тела с целью рассеять тепло, и поведением, направленным на поиск тени. У некоторых млекопитающих непроизвольная двигательная реакция – тяжелое дыхание, у человека – потение, которое помогает охладить тело.

Явные параллели между гипоталамическим контролем энергетического и водного баланса и температуры теперь должны быть очевидны. В каждом случае специализированные нейроны обнаруживают изменения в регулируемом параметре. Гипоталамус управляет реакциями на эти изменения, которые всегда включают физиологические корректировки и стимуляцию различных типов поведения. В табл. 16.1 приведены некоторые из реакций гипоталамуса, которые мы обсуждали в этой главе.

Таблица 16.1. Гипоталамические реакции на стимулы, мотивирующие поведение

Стимулы, передаваемые через кровь	Место преобразования	Гуморальная реакция	Висцеромоторная реакция	Соматическая двигательная реакция
Пищевые сигналы				
↓ Лептин	Дугообразное ядро	↓ АКТГ ↓ ТТГ	↑ Парасимпатическая активность	Пищевое поведение
↓ Инсулин	Дугообразное ядро	↓ АКТГ ↓ ТТГ	↑ Парасимпатическая активность	Пищевое поведение
Питьевые сигналы				
↑ Ангиотензин II	Субфорникальный орган	↑ Вазопрессин	↑ Симпатическая активность	Питьевое поведение
↑ Тоничность крови	OVLT	↑ Вазопрессин		Питьевое поведение
Температурные сигналы				
↑ Температура	Медиальная преоптическая область	↓ ТТГ	↑ Парасимпатическая активность	Потение, поиск тени
↓ Температура	Медиальная преоптическая область	↑ ТТГ	↑ Симпатическая активность	Дрожь, поиск тепла

РЕЗЮМЕ

В главах тома 2, посвященных двигательной системе, мы рассмотрели следующие вопросы, касающиеся поведения. Как сокращаются мышцы? Как начинается движение? Как мы координируем движения разных мышц? Тем не менее обсуждение мотивации ставит другой вопрос: почему? Почему мы едим, когда наши запасы энергии истощаются? Почему мы пьем, когда обезвожены? Почему мы стремимся к теплу, когда падает температура крови?

Нейроученые обнаружили конкретные общие ответы на вопросы “как” и “почему”, касающиеся поведения, на периферии тела. Мы *двигаемся* благодаря высвобождению ацетилхолина в нейромышечном соединении. Мы *пьем*, потому что жаждем, а чувствуем жажду, когда уровни ангиотензина II

повышаются в результате реакции на снижение кровотока в почках. Однако мы по-прежнему остаемся в значительной степени невежественными относительно сближения "как" и "почему" в мозге. В этой главе мы решили сосредоточиться на пищевом поведении отчасти потому, что его самый дальний след ведет в мозг. Открытие орексигенных пептидных нейронов в латеральном гипоталамусе, реагирующих на изменения уровня лептина, было крупным прорывом. Теперь мы можем сформулировать вопрос о том, как эти нейроны действуют в любой другой точке мозга, вызывая пищевое поведение. Прогресс в этой области будет иметь существенное влияние на то, как мы интерпретируем наше собственное поведение с поведением окружающих нас людей.

После прочтения главы о переносимых кровью сигналах, которые мотивируют пищевое и питьевое поведение, вы можете начать чувствовать, что нами действительно управляют наши гормоны. Однако, хотя переносимые кровью сигналы оказывают сильное влияние на вероятность конкретных типов поведения, мы не являемся их рабами. Очевидно, что одним из величайших триумфов человеческой эволюции является способность оказывать осознанный корковый контроль над нашими более примитивными инстинктами. Тем не менее это не значит, что мы, люди, принимаем решения исключительно на основании рационального мышления (врезка 16.7). Помимо мощных сил самосохранения и продолжения рода, наше поведение формируют многие факторы, которые включают в себя наши личные страхи, амбиции, стимулы и историю. В следующих главах мы рассмотрим дополнительные влияния на поведение, в том числе как прошлый опыт оставляет свой след в мозге.



Врезка 16.7. Это интересно

Нейроэкономика

Наука экономики появилась в 1776 г. вместе с публикацией работы *Исследование о природе и причинах богатства народов* Адама Смита. Среди прочих начинаний экономисты пытаются понять, как принимаются решения относительно распределения ресурсов. В девятнадцатом веке экономика была названа "мрачной наукой", в первую очередь из-за ужасных прогнозов экономистов, что человечество обречено на бесконечную нищету, поскольку запасы продовольствия не поспевают за ростом населения. Тем не менее эта формулировка также может распространяться на то, насколько трудно было понять и предсказать, как люди принимают экономические и другие решения (рис. А).

Что было бы, если бы мы могли попасть внутрь черепа и выяснить, что происходит в мозгу во время принятия решения? Достижения технологий в нейронауке, в частности способность измерять активность мозга и влиять на нее во время бодрствующего поведения животных, включая людей, делают эту задачу достижимой. В прошлом десятилетии экономисты все чаще обращались к исследованиям мозга, чтобы проверить обоснованность их теоретических предположений, а нейроученые и психологи позаимствовали экономические теории для интерпретации своих данных о нейронной основе выбора. Взаимное притяжение этих дисциплин породило новую область, называемую *нейроэкономикой*. Главная цель нейроэкономики — объединить инструменты и идеи экономики, неврологии и психологии, чтобы определить, как люди принимают экономические решения. История науки показывает, что часто можно добиться больших успехов, если объединить традиционные дисциплины для решения общей проблемы. Вероятно, нет более неотложной научной задачи, чем понимание человеческого поведения. Наше личное и коллективное поведение будет определять судьбу нашего вида и планеты больше, чем любой другой фактор. Хотя успех этого начинания никоим образом не гарантируется, несомненно, что для понимания поведения требуется понимание нейронауки.



Рис. А. Уплыть или не уплыть?

Дополнительная литература

Glimcher PW, Fehr E. 2014. *Neuroeconomics: Decision Making and the Brain*, 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press.



Ключевые термины

Гипоталамус, гомеостаз и мотивированное поведение
мотивированное поведение
Долговременная регуляция пищевого поведения
анаболизм
катаболизм
ожирение
голодание
липостатическая гипотеза
лептин
анорексия
латеральный гипоталамический синдром
вентромедиальный гипоталамический синдром
дугообразное ядро
паравентрикулярное ядро
анорексигенный пептид
орексигенный пептид
латеральная гипоталамическая зона
Кратковременная регуляция пищевого поведения
сигнал насыщения
грелин
блуждающий нерв
ядро одиночного тракта
холецистокинин
инсулин
Почему мы едим?
электрическая автостимуляция
нервная анорексия
нервная булимия
Другие виды мотивированного поведения
волюметрическая жажда
сосудистый орган терминальной полоски (СОТП)
осмометрическая жажда



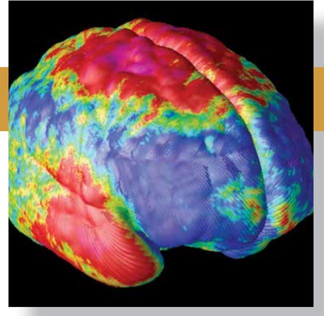
Обзорные вопросы

1. Хирургическим решением для снижения избыточного телесного жира является липосакция, или удаление жировой ткани. Однако со временем ожирение обычно возвращается к тому же значению, что и до хирургической операции. Почему липосакция не имеет постоянного эффекта? Сравните ее с эффектами операций на желудке при лечении ожирения.
2. Двустороннее поражение латерального гипоталамуса приводит к снижению пищевого поведения. Назовите три типа нейронов, отличающихся молекулами нейромедиаторов, которые способствуют этому синдрому.
3. Какие агонисты и антагонисты нейромедиаторов вы разработали бы для лечения ожирения? Принимайте в расчет лекарства, воздействующие на нейроны головного мозга, а также лекарства, влияющие на периферийную нервную систему.
4. Назовите один из способов, которым аксоны блуждающего нерва могут стимулировать пищевое поведение, и один из способов, которыми они могут его подавить.
5. Что значит быть зависимым от шоколада с точки зрения нейронов? Как шоколад может поднять настроение?
6. Сравните функции трех данных областей гипоталамуса: дугообразное ядро, субфорникальный орган и сосудистый орган терминальной пластинки.



Дополнительная литература

1. Berridge K.C. 2009. 'Liking' and 'wanting' food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiology and Behavior* 97: 537–550.
2. Flier J.S. 2004. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 116: 337–350.
3. Friedman J.M. 2004. Modern science versus the stigma of obesity. *Nature Medicine* 10: 563–569.
4. Gao Q., Hovath T.L. 2007. Neurobiology of feeding and energy expenditure. *Annual Review of Neuroscience* 30: 367–398.
5. Kauer J.A., Malenka R.C. 2007. Synaptic plasticity and addiction. *Nature Reviews Neuroscience* 8: 844–858.
6. Schultz W. 2002. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 36: 241–263.
7. Wise R.A. 2004. Dopamine, learning, and motivation. *Nature Reviews Neuroscience* 5: 483–494.



ГЛАВА 17

Пол и мозг



В этой главе…

ВВЕДЕНИЕ

Без секса люди не могут размножаться. И без потомства виды не способны выжить. Это простые факты жизни, и в течение миллионов лет человеческая нервная система эволюционировала ради выживания вида. Стремление к воспроизводству можно сравнить с мощной мотивацией к пищевому или питьевому поведению, которую мы обсуждали в главе 16. В целях выживания такие поддерживающие жизнь функции, как размножение и питание, не были полностью отданы на прихоть сознательной мысли. Они регулируются подкорковыми структурами, а тщательный сознательный контроль обеспечивается корой головного мозга.

В этой главе мы рассмотрим все, что известно о поле и мозге. Наша цель — не дискуссия о птицах и пчелах; мы предполагаем, что вы уже знакомы с азами человеческого сексуального поведения от своих родителей, учителей, друзей или из Интернета. Вместо этого мы рассмотрим нейронные механизмы, которые делают возможным воспроизведение. По большей части нейронный контроль над половыми органами использует те же соматосенсорные и двигательные пути, с которыми мы познакомились в предыдущих главах. Половое и репродуктивное поведение мужчин и женщин четко отличается, но насколько отличаются мужской и женский мозг? Мы исследуем этот вопрос и увидим, относятся ли отличия мозга только к репродуктивному поведению или к поведению и когнитивной функции в целом.

В конечном счете большинство различий между мужчинами и женщинами происходит из генов, унаследованных от родителей. Под руководством определенных генов организм человека производит небольшое количество половых гормонов, которые оказывают сильное влияние как на половую дифференциацию организма, так и на половую физиологию и поведение взрослого человека. Репродуктивные органы (яичники и яички), которые секретируют половые гормоны, не принадлежат нервной системе, но активируются мозгом. Напомним, что гипоталамус контролирует выделение различных гормонов из передней доли гипофиза (см. главу 15). В случае репродуктивной функции гормоны, высвобождаемые передним гипофизом, регулируют секрецию яичников и яичек. Половые гормоны оказывают прямое воздействие на организм человека, но также они влияют и на мозг. Оказывается, гормоны влияют как на мозг в целом, так и на уровни нейритов отдельных нейронах. Половые гормоны могут даже влиять на резистентность к некоторым неврологическим заболеваниям.

Также следует обратить внимание на вопрос, что означает быть мужчиной или женщиной? Чем определяется гендер — генетикой, анатомией или поведением? Ответ непрост. Существуют случаи гендерной принадлежности, которые не совпадают с биологическими и поведенческими фактора-

ми. А как насчет сексуальной ориентации? Определяется ли притяжение к представителям противоположного или одного с нами пола детским опытом или структурами мозга? Эти сложные вопросы затрагивают то, как мы воспринимаем себя и других. Мы рассмотрим границы, в которых можем ответить на такие вопросы, исходя из анатомии и физиологии нервной системы.

ПОЛ И ГЕНДЕР

Слова *пол* и *гендер*, касающиеся различий между мужчинами и женщинами, часто используются как синонимы. Однако существуют разногласия относительно значений двух терминов и разницы между ними. В этой книге мы базируемся на определения, принятые Всемирной организацией здравоохранения. Таким образом, пол является биологическим состоянием бытия мужчиной или женщиной и определяется хромосомами, гормонами и анатомией тела (рис. 17.1). Гендер является набором видов поведения и качеств, которые культура ассоциирует с мужчиной или женщиной (т.е. маскулинных или фемининных). Конечно, не всегда легко, если вообще возможно, определить, является ли ожидаемое или настоящее поведение мужчин и женщин следствием биологии (природы), общества (воспитания) или того и другого. И, как мы увидим, существуют ситуации, когда оценки пола и гендера противоречат друг другу.



Рис. 17.1. **Биологические и поведенческие гендерные различия.** Фазаны — лишь один из бесчисленных примеров животных с сильно расходящимися половыми чертами. Самец крупный, обладает ярким окрасом, длинным хвостом и серьгами; он играет незначительную роль в выращивании потомства. Самка маленькая и коричневатая, она является заботливой матерью. (*Источник:* ChrisO в английской Википедии)

Поведенческие и культурные последствия определения пола человека начинаются с рождения. Увидев новорожденного, мы спрашиваем у его родителей: “Мальчик или девочка?” Ответ на этот вопрос часто ведет к бесчисленным предположениям о том, какой жизненный опыт будет у ребенка. Как правило, мы не спрашиваем о поле взрослого человека, потому что это обычно следует из его внешнего вида. Тем не менее идентификация кого-то как женщины или мужчины по-прежнему ассоциируется со многими допущениями, поскольку наши представления о поле и гендере связаны с многочисленными биологическими и поведенческими характеристиками.

Специфически гендерное поведение является результатом сложных взаимодействий между самоанализом, воспитанием, жизненным опытом, социальными ожиданиями, генетикой и гормонами. Такое поведение связано с **гендерной идентичностью** — нашим восприятием собственного пола. В этом разделе мы обсудим некоторые связанные с генетикой и развитием причины происхождения пола.

Генетика пола

Внутри ядра каждой человеческой клетки находится ДНК, которая содержит персональный генетический план, всю необходимую для создания человека информацию. ДНК состоит из 46 хромосом, 23 из которых являются отцовскими и 23 — материнскими. Каждый из нас имеет два набора хромосом, с 1-й по 22-ю, условно пронумерованных в порядке убывания (рис. 17.2). Единственным исключением является пара половых хромосом X и Y. Таким образом, обычно говорится, что существует 44 аутосомы (22 пары совпадающих хромосом) и две половые хромосомы. Женщины имеют две X-хромосомы, по одной от каждого родителя. Мужчины имеют X-хромосому от матери и Y-хромосому от отца. Поэтому женский **генотип** обозначается как XX, а мужской — XY. Эти генотипы определяют **генетический пол** человека. Поскольку мать передает X-хромосому каждому ребенку, независимо от пола, генетический пол ребенка определяется тем, X- или Y-хромосому передаст отец. В отличие от человека, у некоторых животных, например у птиц, генетический пол потомства определяется вкладом матери.

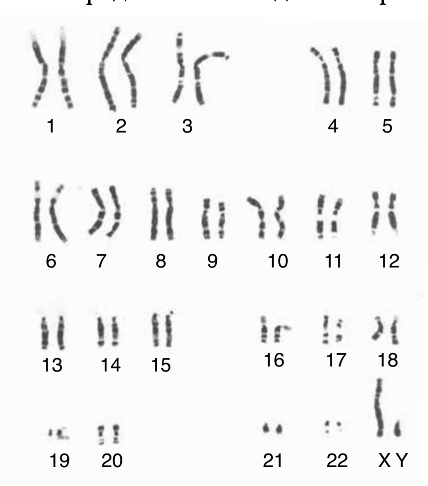


Рис. 17.2. **Человеческие хромосомы.** Это 23 пары хромосом человека. Обратите внимание, насколько Y-хромосома меньше, чем X-хромосома. (*Источник:* [*Yunis* and *Chandler*, 1977])

Молекулы ДНК, из которых состоят хромосомы, являются одними из крупнейших среди известных молекул; они состоят из генов, основных единиц наследственной информации. Отрезок ДНК, содержащий один ген, обладает уникальной информацией, необходимой для создания конкретного белка. Геном человека содержит около 25 000 генов, хотя это число варьирует в зависимости от используемого метода подсчета (см. врезку 2.2 в главе 2, том 1).

Как показано на рис. 17.2, X-хромосома значительно крупнее Y-хромосомы. Из-за такой разницы в размерах, по оценке ученых, X-хромосома содержит около 800 генов, тогда как Y-хромосома, вероятно, всего около 50. Вы можете пошутить, что мужчин генетически обсчитали, и в некотором смысле это так: генотип XY сталкивается с серьезными медицинскими проблемами. Если у женщины есть дефектный ген на X-хромосоме, она может не опасаться негативных последствий, пока на другой X-хромосоме этот ген является нормальным. Однако любой дефект в одиночной X-хромосоме мужчины может привести к аномалии развития. Такой дефект называется *X-сцепленным заболеванием*, и таких много. Например, красно-зеленая (цветовая) слепота относительно более распространена у мужчин (см. врезку 9.5 в главе 9, том 2). Другими X-сцепленными заболеваниями, которые чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, являются гемофилия и мышечная дистрофия Дюшенна.

По сравнению с X-хромосомой, более короткая Y-хромосома имеет меньше генов и менее диверсифицированные функции. Самая важная для определения пола информация содержится в гене, называемом **определяющим пол участком Y-хромосомы (sex-determining region of the Y chromosome — SRY),** который кодирует белок, так называемый *фактор, определяющий тестикулы* (*testis-determining factor – TDF*). Человек с Y-хромосомой и *SRY*-геном развивается как мужчина, а без него становится женщиной. В 1990 г. Питер Гудфеллоу, Робин Ловелл-Бадж и их коллеги из Центра медицинских исследований в Лондоне обнаружили *SRY*-ген на коротком плече Y-хромосомы (рис. 17.3). Если этот фрагмент Y-хромосомы искусственно внедрить в ДНК XX-эмбриона мыши, мышь будет развиваться как самец, а не самка. Однако это не означает, что *SRY* является единственным геном, участвующим в определении пола, поскольку *SRY*, как известно, регулирует гены на других хромосомах. Такая чисто мужская физиологическая функция, как выработка спермы, опирается на другие гены на Y-хромосоме. Тем не менее вскоре мы увидим, что экспрессия гена *SRY* вызывает развитие яичек, а их гормоны в значительной степени ответственны за разницу в развитии мужского плода и женского.

Аномалии половых хромосом

В редких случаях у человека может быть слишком мало или слишком много половых хромосом, что чревато разными последствиями для здоровья – от минимальных до летальных. *Синдром Шершевского–Тёрнера* является частичным или полным отсутствием одной X-хромосомы у женщины (XO-генотип), что случается примерно у одной из 2500 новорожденных девочек. Считается, что в большинстве случаев XO-плодов происходит выкидыш. Выжившие девочки имеют множество особенностей, включая малый рост, выступающую челюсть, кожную складку на шее, а также пространственно-визуальные проблемы и плохую память. Их яичники являются аномальными, и им обычно требуется эстроген-заместительная терапия для развития молочных желез и менструального цикла. Предположительно по причине того, что потеря X-хромосомы для мужчин смертельна, нет известных случаев особей мужского пола с генотипом YO.

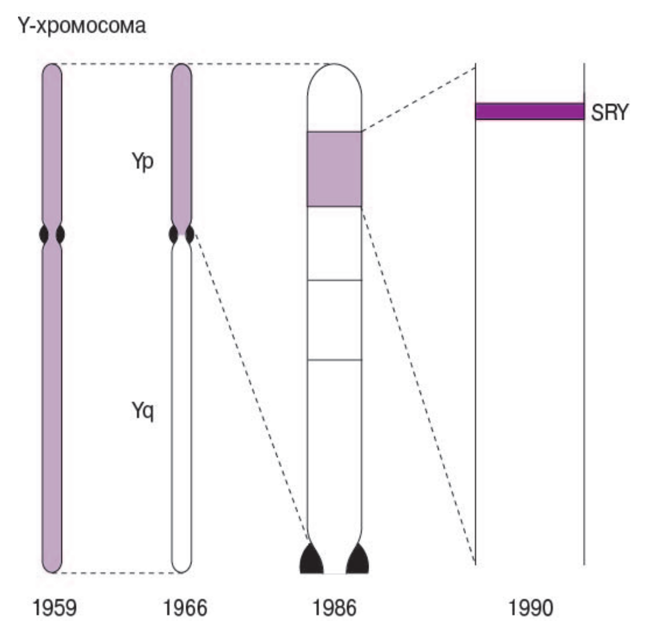


***Рис. 17.3.* Расположение SRY-гена на Y-хромосоме.** В 1959 г. исследователи обнаружили, что TDF зависит от Y-хромосомы, а в 1966 г. дальнейшее ограничение важной локации связало ее с коротким (p) плечом хромосомы. Исследования 1980-х гг. установили, что TDF кодируется SRY-геном, небольшим участком почти на самом конце короткого плеча Y-хромосомы. (*Источник:* адаптировано из [*McLaren*, 1990, p. 216])

В некоторых случаях люди рождаются с дополнительными половыми хромосомами. Когда это происходит, пол всегда определяется наличием

или отсутствием Y-хромосомы. Примерно у одного из тысячи новорожденных мальчиков есть дополнительная X-хромосома; этот дефект известен как *синдром Клайнфельтера*. Эти особи с генотипом XXY являются мужчинами благодаря наличию *SRY*-гена на Y-хромосоме. В некоторых случаях не существует явных индикаторов XXY-генотипа, но возможные симптомы включают сниженную мышечную массу тела, уменьшенный волосяной покров тела и увеличенную ткань грудных желез из-за более низкой выработки тестостерона. XYY- и XXYY-генотипы также существуют, и эти индивиды являются мужчинами, тогда как XXX-индивиды — женщинами.

Половое развитие и дифференциация

Различия между мужчинами и женщинами многочисленны, от разницы в среднем размере тела и развитии мышц до эндокринной функции. Мы знаем, что в конечном счете пол ребенка обычно определяют его гены. Но когда и как в процессе развития зародыш дифференцируется в представителя того или иного пола? Как генотип ребенка ведет к мужскому или женскому развитию половых органов?

Ответ включает в себя уникальные характеристики гонад на протяжении периода развития. В отличие от таких органов, как легкие или печень, рудиментарные клетки, из которых развиваются гонады, не привязаны к одному пути развития. Во время первых 6 недель беременности гонады находятся в индифферентной фазе, которая может завершиться развитием яичников или яичек. Неопределившиеся гонады обладают двумя ключевыми структурами, названия которых — *мюллеров проток* и *вольфов проток* (рис. 17.4).

Если у плода есть Y-хромосома и *SRY*-ген, вырабатывается тестостерон, и Вольфов проток развивается во внутреннюю половую систему мужчины. Одновременно с этим развитие мюллерова протока останавливает гормон, называемый *мюллеровым ингибирующим фактором*. И наоборот, если нет Y-хромосомы и нет повышения уровня тестостерона, мюллеров проток развивается в женскую внутреннюю репродуктивную систему, а вольфов проток вырождается.

Наружные половые органы как мужчин, так и женщин развиваются из одних и тех же недифференцированных структур мочеполовой системы. Вот почему возможно рождение человека с гениталиями, промежуточными по форме между типичными мужскими и женскими — состояние, известное как гермафродитизм.

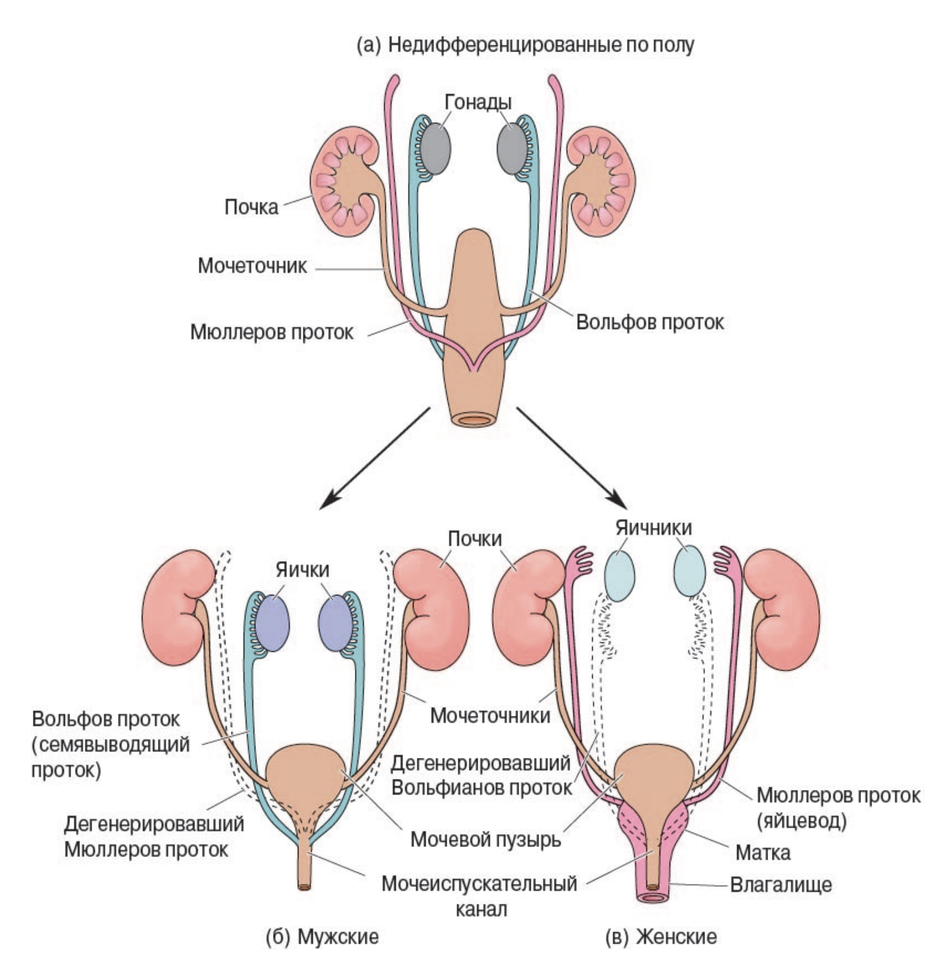


Рис. 17.4. **Развитие репродуктивных органов.** (а) Недифференцированная мочеполовая система имеет как мюллеров, так и вольфов протоки. (б) Если присутствует SRY-ген, Вольфов проток развивается в мужские репродуктивные органы. (в) Если SRY-гена нет, мюллеров проток развивается в женские репродуктивные органы. (*Источник:* адаптировано из [*Gilbert*, 1994, p. 759])

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПОЛА

Гормоны – это высвобождаемые в кровоток химические вещества, которые регулируют физиологические процессы. Эндокринные железы, интересующие нас в первую очередь, – яичники и яички, потому что они выделяют половые гормоны, и гипофиз, потому что он регулирует это

выделение. Половые гормоны имеют решающее значение для развития и функционирования репродуктивной системы и сексуального поведения. Половые гормоны являются стероидами (упоминаемыми в главе 15), и с некоторыми из них мы знакомы, например с тестостероном и эстрогеном. Стероиды представляют собой молекулы, синтезированные из холестерина, которые имеют четыре углеродных кольца. Небольшие изменения в формуле основного холестерина кардинально влияют на воздействие гормонов. Например, тестостерон является наиболее важным гормоном в развитии мужчины, но он отличается от важного женского стероидного гормона эстрадиола лишь в нескольких частях молекулы.

Главные мужские и женские гормоны

Часто стероидные половые гормоны делят на "мужские" или "женские", но у мужчин также имеются "женские" гормоны, а у женщин – "мужские". Определение указывает на то, что у мужчин более высокая концентрация **андрогенов**, или мужских гормонов, а у женщин больше **эстрогенов**, или женских гормонов. Например, *тестостерон* является андрогеном, а *эстрадиол* является эстрогеном. В серии химических реакций, которые превращают холестерин в половые гормоны, один из основных женских гормонов, эстрадиол, на самом деле синтезируется из мужского гормона тестостерона (рис. 17.5). Эта реакция происходит с помощью фермента под названием *ароматаза*.

Стероиды действуют иначе, чем другие гормоны, из-за своей структуры. Некоторые гормоны являются белками и поэтому не могут пересечь двойной слой липидов клеточной мембраны. Эти гормоны воздействуют на рецепторы с внеклеточными участками связывания. Напротив, стероиды являются жирами и легко могут проходить через клеточные мембраны, связываясь с рецепторами внутри цитоплазмы, что дает им прямой доступ к ядру и экспрессии генов. Разница в концентрации различных рецепторов приводит к разному действию стероидов в различных областях мозга (рис. 17.6).

***Рис. 17.5.* Холестерин и синтез основных стероидных половых гормонов.** Разорванные стрелки указывают места, где происходят одна или несколько промежуточных реакций. Фермент ароматаза превращает тестостерон в эстрадиол

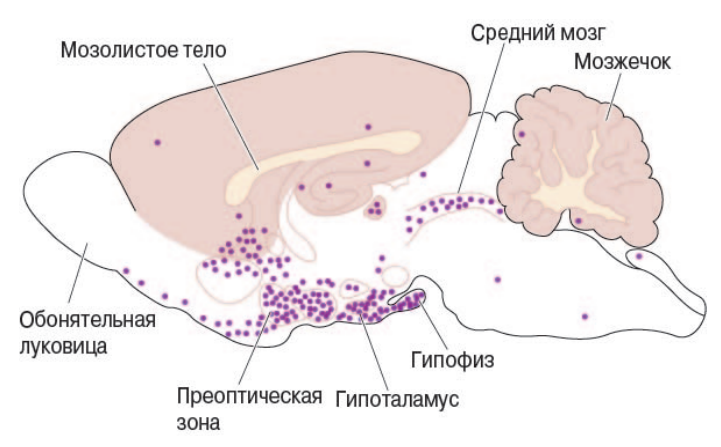


***Рис. 17.6.* Распределение рецепторов эстрадиола в сагиттальном разрезе мозга крысы.** Высокие концентрации этих рецепторов обнаружены в гипофизе и гипоталамусе, включая преоптическую зону переднего гипоталамуса. Все эти области мозга задействованы в сексуальном и репродуктивном поведении

Яички главным образом ответственны за высвобождение андрогенов, хотя небольшое их количество секретируется в надпочечниках и других местах. Тестостерон является самым распространенным андрогеном и отвечает за большую часть эффектов мужских гормонов. В пренатальной стадии развития повышенный уровень тестостерона необходим для развития мужской репродуктивной системы. Намного позже, в период полового созревания, повышение тестостерона регулирует развитие вторичных половых признаков у самцов, начиная с усиленного развития мышц и лицевого оволосения у мужчин и заканчивая гривой льва. Как ни странно, для мужчин с генетической предрасположенностью тестостерон также вызывает облысение. Уровень концентрации тестостерона у женщин составляет примерно 10% от имеющегося у мужчин. Уровень тестостерона у мужчин меняется в течение дня из-за многочисленных факторов, включая стресс, напряжение и агрессию. Неясно, является ли повышение тестостерона причиной или следствием, но его уровень коррелирует с социальными вызовами, гневом и конфликтами.

Основными женскими гормонами являются эстрадиол и *прогестерон*, которые секретируются яичниками. Как уже упоминалось, эстрадиол является эстрогеном; прогестерон является представителем другого класса женских стероидных гормонов, называемых *прогестинами*. Уровень эстрогена, довольно низкий в детском возрасте, резко повышается в период полового созревания и контролирует созревание женской репродуктивной системы и развитие груди. Как и у мужчин, концентрация половых гормонов в крови женщин сильно колеблется. Однако если у мужчин колебания происхо-

дят быстро каждый день, у женщин уровень гормонов следует регулярному циклу длительностью приблизительно в 28 дней.

Гипофизарная и гипоталамическая регуляция половых гормонов

Передняя доля гипофиза выделяет два гормона, которые особенно важны для нормального полового развития и функционирования, как у женщин, так и у мужчин: **лютеинизирующий гормон (ЛГ)** и **фолликулостимулирующий гормон (ФСГ).** Эти гормоны также называют гонадотропинами. ЛГ и ФСГ секретируются особыми клетками, разбросанными по всему переднему гипофизу и составляющими около 10% от общей популяции клеток. Напомним из главы 15, что секреция гормонов передней долей гипофиза находится под контролем гипофизотропных гормонов, высвобождаемых гипоталамусом. **Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ)** гипоталамуса делает то, что следует из его названия – вызывает высвобождение ЛГ и ФСГ из гипофиза. ГнРГ также называют РГЛГ (рилизинг-гормоном лютеинизирующего гормона), потому что он вызывает гораздо больший рост ЛГ, чем ФСГ. На активность нейронов в гипоталамусе влияют многочисленные психологические и экологические факторы, которые опосредованно воздействуют на секрецию гонадотропинов из передней доли гипофиза.

Цепь событий от гипоталамического входного сигнала до секреции половых гормонов проиллюстрирована на рис. 17.7. Нейронный сигнал из сетчатки в гипоталамус вызывает изменения в выделении ГнРГ, основанные на ежедневных изменениях уровня освещенности. У некоторых видов животных, за исключением человека, происходят большие сезонные вариации репродуктивного поведения и секреции гонадотропина. Свет препятствует выработке гормона *мелатонина* в шишковидной железе, усиливая секрецию гонадотропина из-за ингибирующего эффекта мелатонина на выделение гонадотропина. Посредством этой цепи на репродуктивную активность может влиять продолжительность светового дня что изменяется с годовой цикличностью, и потомство рождается сезонно, когда у него есть больший шанс на выживание. У людей также существует обратная связь между высвобождением гонадотропина и уровнем мелатонина, но неизвестно, реально ли мелатонин модулирует репродуктивное поведение.

У мужчин ЛГ стимулирует выработку тестостерона в яичках. ФСГ участвует в созревании сперматозоидов в яичках. Созревание спермы также требует тестостерона, это означает, что как ЛГ, так и ФСГ играют ключевую роль в мужской фертильности. Поскольку существует кортикальный сигнал к гипоталамусу, психологические факторы могут снижать мужскую фертильность путем ингибирования секреции гонадотропина и производства спермы.

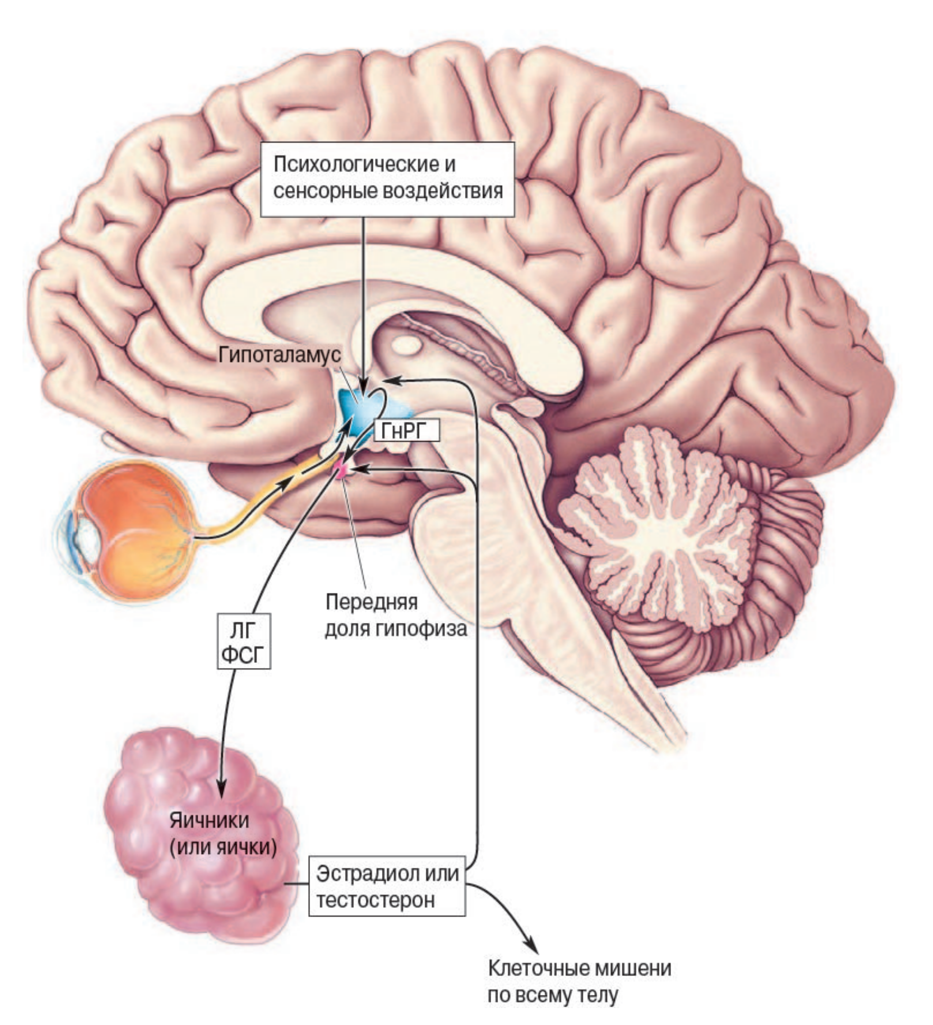


***Рис. 17.7.* Двунаправленные взаимодействия между мозгом и половыми органами.** На гипоталамус влияют психологические факторы и сенсорная информация, такая как свет, попадающий на сетчатку. ГнРГ из гипоталамуса регулирует высвобождение гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) из передней доли гипофиза. Яички выделяют тестостерон, и яичники секретируют эстрадиол под руководством гонадотропинов. Половые гормоны оказывают разнообразное воздействие на организм, а также посылают обратную связь к гипофизу и гипоталамусу

У женщин ЛГ и ФСГ вызывают секрецию эстрогенов яичниками. В отсутствие гонадотропинов яичники неактивны, эта ситуация имеет место на протяжении всего детства. Циклические изменения уровней ЛГ и ФСГ у взрослых женщин вызывают периодические изменения в яичниках, а

время и продолжительность секреции ЛГ и ФСГ определяют характер репродуктивного цикла, или **менструального цикла.** В фолликулярной фазе цикла эти гормоны (в частности, ФСГ) усиливают рост небольшого количества фолликулов – полостей в яичниках, которые заключают в себе и сохраняют яйцеклетки. В лютеиновой фазе после выталкивания яйцеклетки маленькие клетки, окружавшие ее, подвергаются химическим изменениям в процессе, называемом *лютеинизацией*, которая зависит от выделения ЛГ гипофизом. Продолжительность фолликулярной и лютеиновой фаз репродуктивного цикла сильно отличаются у разных млекопитающих. Фазы примерно равны по длине менструальных циклов у приматов.

В **эстральном цикле** таких млекопитающих неприматов, как крысы и мыши, лютеиновая фаза намного короче. Эстральные циклы других животных, таких как собаки, кошки и сельскохозяйственные животные, фазы более близки по продолжительности. У многих животных с эстральным циклом этот цикл всего один в году, обычно весной. Предположительно, это время для производства потомства, когда погода и запасы еды оптимальны. С другой стороны, существуют такие животные, как крысы, которые в течение года имеют короткие периоды эструса, или “течки”, и являются *полиэстральными*.

НЕЙРОННАЯ ОСНОВА ПОЛОВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Половое поведение – это обширная, сложная и провокационная тема, начинающаяся механическими и биологическими фактами совокупления, и заканчивающаяся бесчисленными культурными практиками человеческих сообществ. Здесь мы затронем только некоторые аспекты этой темы. Мы начнем с вегетативных и спинальных нейронов, которые контролируют гениталии, затем обсудим различные стратегии спаривания и в заключении рассмотрим некоторые исследования о механизмах мозга, играющих важную роль в моногамии и воспитании.

Репродуктивные органы и их регуляция

Несмотря на явные структурные различия между женскими и мужскими репродуктивными органами, их нейронная регуляция (насколько нам это понятно) на удивление похожа. Сексуальное возбуждение взрослых мужчин и женщин может возникнуть от воздействия эротических, психологических и сенсорных стимулов (включая визуальные, обонятельные и соматосенсорные раздражители), а также от тактильной стимуляции наружных половых органов. Полный цикл сексуальной реакции состоит из *возбуждения*, с последующими фазами *плато*, *оргазма* и *разрешения*. Хотя продолжительность каждой фазы может быть различной, физиологические

изменения, связанные с каждой фазой, являются относительно последовательными. Нейронная регуляция сексуальной реакции происходит частично в коре головного мозга — где возникают эротические мысли — но спинной мозг координирует эту деятельность головного мозга с помощью сенсорной информации, идущей из гениталий, и формирует критически важные выходящие сигналы, которые опосредуют сексуальные реакции структур половых органов.

Основные наружные и внутренние половые органы показаны на рис. 17.8. Исследования физиологии сексуальной человеческой реакции, как правило, неоправданно фокусируются на мужчинах, но мы попытаемся обобщить некоторые данные, известные об обоих полах. Вследствие сексуального возбуждения наполняются кровью и, следовательно, набухают определенные части наружных половых органов как у женщин, так и у мужчин. У женщин эти структуры включают *половые губы* и *клитор*; у мужчин это, прежде всего, *пенис*. Наружные половые органы почти полностью иннервируются механорецепторами, особенно клитор и головка полового члена. Одной только стимуляции этих сенсорных окончаний может быть достаточно, чтобы вызвать напряжение и эрекцию. Лучшим доказательством того, что напряжение может вызываться простым спинальным рефлексом, является факт, что большинство мужчин, которые пострадали от полного разрыва спинного мозга в грудном или крестцовом отделах, тем не менее могут испытывать эрекцию при механической стимуляции пениса. Механосенсорные пути, идущие от гениталий, являются компонентами соматосенсорной системы (см. главу 12), и их анатомия следует обычной схеме: аксоны механорецепторов в пенисе и клиторе собираются в дорсальных корешках крестцового отдела спинного мозга. Затем они посылают ветви в задние рога спинного мозга и в дорсальные столбы, через которые они проецируются в головной мозг.

Напряжение и эрекция контролируются главным образом аксонами *парасимпатического* отдела ВНС (см. рис. 15.9). Внутри крестцового отдела спинного мозга парасимпатические нейроны могут возбуждаться либо механосенсорной активностью от гениталий (которая может непосредственно вызвать рефлекторную эрекцию), либо аксонами, нисходящими из головного мозга (которые считывают реакции, опосредованные многими церебральными стимулами) (см. рис. 17.8). Напряжение клитора и пениса зависит от значительных изменений в кровотоке. Считается, что парасимпатические нервные окончания высвобождают мощную комбинацию ацетилхолина, вазоактивного интестинального полипептида (VIP) и оксида азота (NO) непосредственно в эректильные ткани. Эти нейромедиаторы вызывают расслабление гладкомышечных клеток в артериях и губчатых телах клитора и пениса. Тогда обычно вялые артерии заполняются

кровью, тем самым расширяя органы. (Силденафил, более известный по фирменному названию "Виагра", является препаратом для лечения эректильной дисфункции, который работает путем усиления эффектов NO.) Когда половой член становится длиннее и толще, внутренние губчатые ткани, заключенные в двух толстых эластичных соединительнотканных покрытиях, набухают, что придает эрегированному пенису его твердость. Чтобы органы легко скользили во время спаривания на протяжении всей фазы плато, парасимпатическая активность также стимулирует секрецию смазочных жидкостей из стенок женского влагалища и из бульбоуретральной железы мужчины.

Завершение цикла сексуальной реакции требует активности *симпатического* отдела ВНС. Как только сенсорные аксоны, особенно в пенисе или клиторе, становятся очень активными, они вместе с активностью, нисходящей из мозга, возбуждают симпатические нейроны в грудном и поясничном сегментах спинного мозга (см. рис. 17.8). У мужчин симпатические эфферентные аксоны затем инициируют процесс *семяизвержения*: мышечные сокращения перемещают сперматозоиды от мест хранения вблизи яичек через две трубки, называемые *семявыводящими протоками*, затем сперма смешивается с жидкостями, производимыми различными железами, и полученная смесь (называемая *спермой*) проталкивается в *уретру*. Во время *эякуляции* серия скоординированных мышечных сокращений извергает сперму из уретры, обычно сопровождая это сильными ощущениями оргазма. У женщин стимуляция, достаточная для запуска оргазма, также активирует симпатическую систему. Симпатический сигнал вызывает утолщение наружной стенки влагалища, а во время самого оргазма вызывает ряд сильных мышечных сокращений.

Изучение нейронной основы оргазма является сложным и относительно новым. Можно только представить себе "технические" проблемы, с которыми можно столкнуться, если поместить двух людей внутрь аппарата магнитно-резонансной томографии (МРТ), но более сложная проблема состоит в исследовании самих чувств (подробнее об этом рассказывается в главах 18 и 21). Например, исследование показало, что чувства оргазма сопровождаются нейронной активностью в широких корковых и подкорковых структурах, но мы не знаем, какие из них на самом деле отвечают за чувства. В более общем плане это полная тайна, как модели нейронной активности вызывают чувства — почему одна модель активности приятна, а другая болезненна? Исследования на людях, страдающих от эпилептических припадков, дают нам ключ к областям головного мозга, частично ответственным за оргазм. В редких случаях аурой, которая предшествует судорогам, может быть сексуальное возбуждение, а локусы таких судорог чаще всего располагаются в височной доле. При хирургическом лечении

эпилепсии электрическая стимуляция медиальной височной доли или основания переднего мозга, как было отмечено, вызывает у некоторых пациентов половое возбуждение. Электрическая стимуляция медиальной височной доли тоже, как оказалось, вызывает чувство оргазма, по крайней мере у некоторых пациентов. Необходимы дополнительные исследования пациентов и здорового мозга, чтобы иметь возможность установить связи между оргазмом и активацией височной доли.

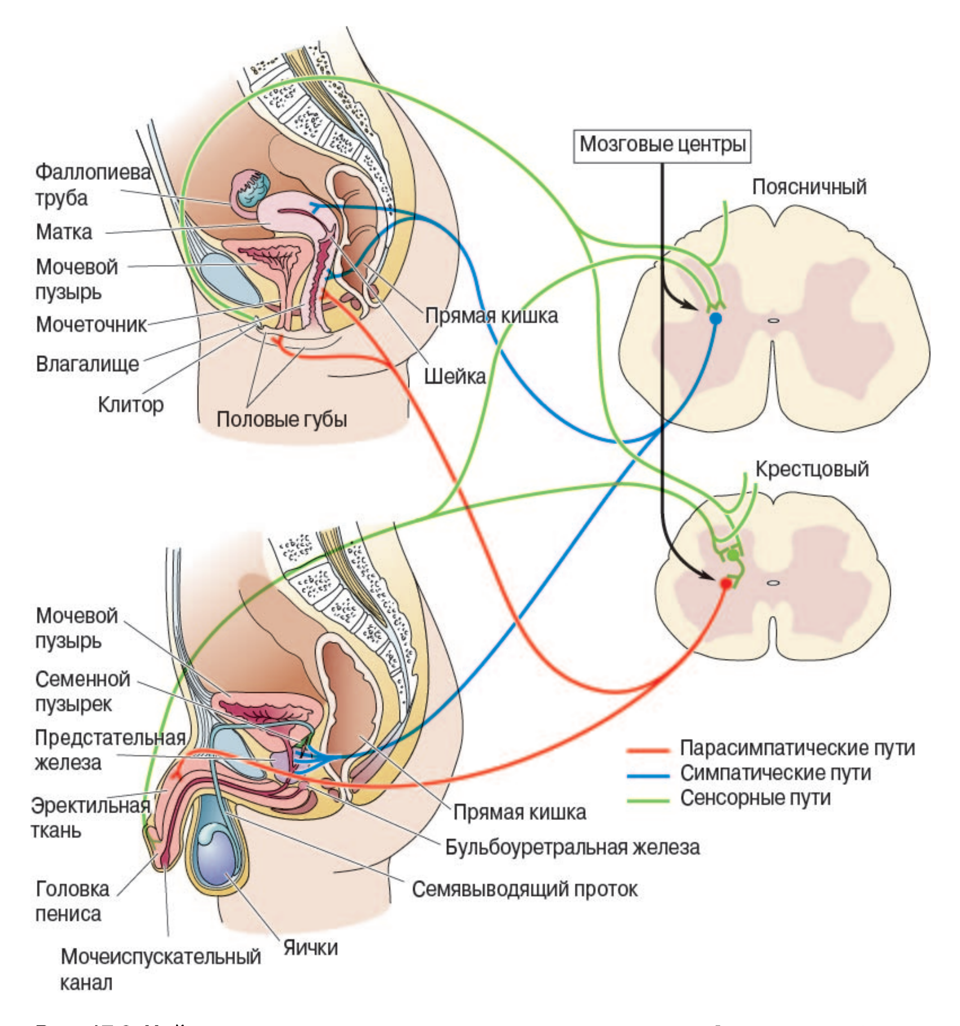


Рис. 17.8. **Нейронная регуляция половых органов человека.** Сенсорная информация из половых органов следует по заднестолбовому медиальному лемнисковому пути к мозгу

У мужчин после оргазма должно пройти какое-то время, прежде чем может быть вызван другой оргазм. Переживание оргазма женщиной, как правило, бывает значительно более изменчивым по частоте и интенсивности. Этап разрешения, который заканчивает цикл сексуальной реакции, включает отлив крови от наружных половых органов через вены, а также потерю эрекции и других признаков и ощущений сексуального возбуждения.

Стратегии спаривания у млекопитающих

Млекопитающие демонстрируют поразительно широкий диапазон брачного поведения. Каждый из его видов представляет собой стратегию, которая в конечном счете отвечает одной эволюционной цели — максимизировать вероятность выживания потомства и передачи родительских генов. Вариации предпочтений в системах спаривания, по-видимому, зависят от вклада, который мужские и женские особи делают в воспитание своего потомства, хотя есть исключения. Очень распространена среди млекопитающих **полигиния** (от греческого "много женщин"), когда самцы спариваются со многими самками, но самки спариваются с одним самцом в течение одного или нескольких брачных сезонов. Полигинные браки (практикуемые жирафами, орангутангами и большинством других млекопитающих) обычно носят характер "секса на одну ночь", и самец никогда не оглядывается назад, чтобы проверить, что стало результатом его многочисленных связей или спариваний. Иногда полигиния принимает форму гарема; один самец образует длительный и эксклюзивный союз с группой самок, как это практикуют гориллы, слоны, тюлени и очень немногие традиционные человеческие культуры.

Полиандрия ("много мужчин"), в которой одна самка спаривается с многими самцами, но самцы спариваются только с этой самкой, редко встречается у млекопитающих, и вообще у позвоночных. Одним из исключений является плавунчик, береговая птица, которая гнездится в холодной тундре. Некоторые ее виды практикуют одновременную полиандрию, в которой женская особь спаривается и откладывает яйца в гнезда многих мужских особей, которые воспитывают молодняк на ее территории. Другие виды практикуют последовательную полиандрию, в которой самка не имеет ничего общего с самцом или потомством, как только яйца будут отложены. Некоторые мартышки и тамарины также, по всей видимости, практикуют полиандрию. Хотя в человеческой истории полиандрия была широко распространена географически, такие случаи довольно редки, и сегодня полиандрия занимает лишь мизерную долю в обществе. Полигиния и полиандрия являются примерами *полигамии*, союза с более чем одним партнером.

В **моногамии** (“один партнер”) самец и самка образуют прочные отношения, которые включают исключительное (или почти исключительное) спаривание друг с другом. Всего примерно 3% видов млекопитающих являются моногамными, хотя моногамию практикуют примерно 12% всех видов приматов (и 90% всех видов птиц). Исключительные отношения могут длиться всю жизнь или пока не будет выбран новый партнер (серийная моногамия).

Почти каждый тип брачной стратегии присутствует у людей в разных культурах и эпохах. В целом у людей есть сильная тенденция к (по крайней мере, временной) моногамии, хотя некоторые культуры оправдывают полигинию. Интересно, что даже когда полигиния является социально приемлемой, большинство браков являются моногамными. Полиандрия в целях продолжения рода крайне редка, и большинство культур наказывали женщин, обвиняемых в этом. Хотя есть много заявлений, эволюционно оправдывающих человеческие модели спаривания, точно определить влияние генетики и культуры на брачное поведение практически невозможно.



***Рис. 17.9.* Изучение репродуктивного поведения.** Луговая полевка является ценной экспериментальной моделью, представляющей моногамию и заботу о потомстве обоими родителями (*Источник:* Copyright 2005, Wendy Shattil /Bob Rozinski)

Нейрохимия и репродуктивное поведение

Независимо от выбора животным репродуктивной стратегии — оставаться верным партнеру и заботиться о детях или беспорядочно спариваться и отказываться от потомства — будет задействовано сложное социальное поведение. Было бы замечательно, если бы тенденция к моногамии или полигамии контролировалась несколькими простыми химическими веществами в мозге. Однако последние работы с похожими на мышей грызунами, такими как *луговые полевки*, показали, что некоторые хорошо известные гормоны гипофиза именно это и делают (по крайней мере, у луговых полевок).

Луговые полевки представляют собой замечательную природную экспериментальную модель, поскольку близкие к ним родственные виды других полевок демонстрируют совсем другое репродуктивное поведение. Луговая полевка (*Microtus ochrogaster*) живет на американских лугах, практикуя прочные "семейные ценности" (рис. 17.9). Она является высоко социальной и стабильно моногамной, как никто из известных млекопитающих. После интенсивного периода начальных спариваний самец и самка образуют прочную пожизненную парную связь и живут вместе в одной норе. Самец яростно защищает свою подругу, и родители вместе долго ухаживают за своим потомством. Напротив, горная полевка (*Microtus montanus*) является асоциальной и беспорядочной в спаривании. Каждая особь живет в отдельной норе, самцы не участвуют в воспитании детей, а самка заботится о своем потомстве только короткий период, прежде чем бросить их на произвол судьбы.

Парная связь луговых полевок изучалась в лаборатории путем тестирования предпочтений животного относительно провождения времени с партнером или незнакомым животным (рис. 17.10). После спаривания самка луговой полевки больше времени проводит со своим партнером, чем наедине с собой или с незнакомцем. Самка горной полевки, наоборот, больше своего времени проводит одна в нейтральной зоне, чем со своим недавним партнером по спариванию или незнакомцем.

Поскольку два этих вида полевок физиологически и генетически полностью идентичны, относительно мало биологических факторов могут объяснить разницу в их репродуктивном поведении. Томас Инсель и его коллеги из Университета Эмори и Национального института психического здоровья исследовали тонкие различия в мозге, которые, по-видимому, отвечают за очень разные стратегии спаривания у двух видов полевок (врезка 17.1). Основанные на зацепках из предыдущих работ по материнскому и территориальному поведению исследования были сосредоточены на роли *окситоцина* и *вазопрессина* у полевок. Напомним, что эти пептидные гормоны синтезируются в гипоталамусе и могут выделяться в кровоток из нейросекреторных терминалей в задней доле гипофиза (см. рис. 15.4 в главе 15). Циркулирующий в крови вазопрессин (также известный как АДГ, или антидиуретический гормон) помогает регулировать уровень воды и соли в теле, главный образом, действуя на почки; окситоцин стимулирует гладкую мускулатуру, вызывая сокращение матки во время родов и выделение молока во время лактации. Однако окситоцин и вазопрессин также высвобождаются на нейроны ЦНС, и, как и большинство сигнальных молекул, они связываются с определенными рецепторами, рассеянными в головном мозге. Поскольку окситоцин и вазопрессин являются белковыми гормонами, они связываются с внеклеточными рецепторами.

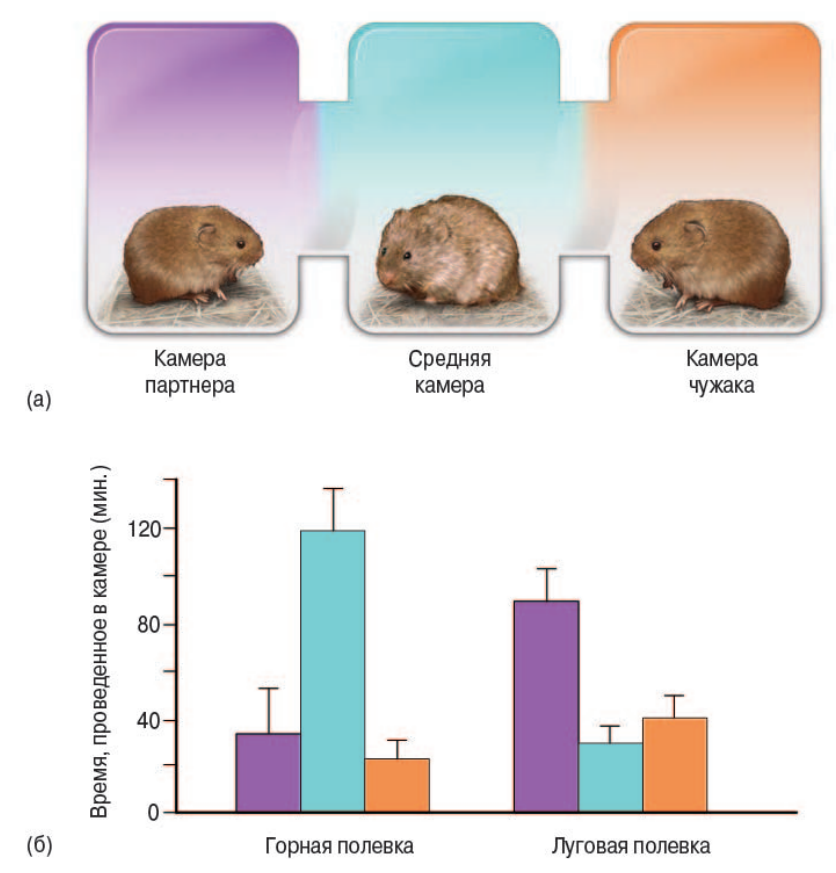
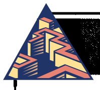


***Рис. 17.10.* Парные связи у луговых и горных полевок.** (а) Чтобы экспериментально определить предпочтение относительно партнера, полевку помещают в среднюю камеру и позволяют ей выбирать: оставаться в одиночестве или посещать соседние камеры, где находятся партнер и незнакомец. (б) После спаривания горные полевки большую часть времени проводят в одиночестве, без своего партнера (фиолетовый), в то время как луговые полевки предпочитают проводить большую часть времени с партнером (оранжевый). (*Источник:* адаптировано из [*Insel* and *Young*, 2001])

Как показано на рис. 17.11, карты этих рецепторов в мозге поразительно отличаются у луговых и горных полевок, тогда как карты других типов нейромедиаторов и гормональных рецепторов у двух видов очень похожи. Различия в рецепторах хорошо коррелируют с репродуктивным поведением даже у других видов полевок. Более того, карты пластичны: когда самка горной полевки рожает и выполняет роль матери (хотя и на короткое время), карты ее рецепторов временно меняются и напоминают карты луговых полевок.



Врезка 17.1. Дорогой открытий



Налаживая контакт с полевками

Томас Инсель

Я никогда не слышал о луговой полевке, не говоря уже о том, чтобы встретить ее *in vivo*. Я выучился на врача, а затем психиатра. После клинической практики я совсем ничего не знал о науке. Благодаря счастливому случаю я получил работу в Национальном институте здравоохранения (НИЗ) в Бетесде, штат Мэриленд. В начале 1980-х гг. в НИЗ, похоже, на каждом этаже сидело по одному Нобелевскому лауреату, и интеллектуальная среда, особенно в быстро развивающейся области нейронауки, была заразной. В особом почете были нейропептиды, примерно каждый месяц обнаруживался новый нейропептид или нейропептидный рецептор. Также быстро развивались и инструменты для изучения медленных и быстрых нейромедиаторов, так что любой молодой исследователь с помощью новых технологий мог сразу же приступить к экспериментам.

Но в 1980-х гг. в НИЗ в области нейронауки было слишком многолюдно. Много талантливых и технически подкованных ученых работали над нейронной основой стресса, грусти и боли. Я всегда инстинктивно выбирал менее людные места, где я мог бы сосредоточиться на проблемах, не боясь не угнаться за другими и не стремясь их обогнать. И поскольку у меня не было формальной научной практики, требовалось время, чтобы познать трудные уроки науки. Я перешел в лабораторию Эволюции мозга и поведения в НИПЗ, основанную Полом Мак-Лином на ферме в Пулесвилле, штат Мэриленд.

Я думал сосредоточиться на исследованиях стресса, но решил изучать развитие, сосредоточив внимание на недавно обнаруженных ультразвуковых сигналах детенышей крысы, когда их разделяют с матерью. Казалось, что моя карьера поведенческого нейроученого шла в гору, пока моя одна из моих коллег не вернулась из декретного отпуска и не внесла некоторый разброд и шатания. Идея слушать сигналы детенышей крысы, когда их отлучают от матери, не была для нее идеальной перспективой. Марианна Вамбольдт решила (за что я ей бесконечно благодарен), что мы могли бы изучать переживания матерей, а не только стресс отлучения их детенышей.

В то время очень мало людей интересовались нейробиологией положительного поведения, например родительской заботой, принадлежностью или привязанностью. Сложившееся научное сообщество изучало репродуктивное поведение у грызунов и роль половых стероидов и нейропептидов, но бо́льшая часть этих исследований фокусировалась на моторных или сенсорных аспектах размножения, а не на эмоциональном или аффективном опыте. С открытием того, как нейропептиды, вроде окситоцина, могут модифицировать родительское поведение, и с приходом нового сотрудника, который много занимался материнскими чувствами, мы вышли на новый уровень. С помощью инструментов для картирования рецепторов окситоцина в мозге мы смогли продемонстрировать пути, решающие для возникновения у крыс материнских чувств — глубокого поведенческого сдвига, который происходит прямо во время родов.

Эти исследования помогли нам понять нейронные механизмы материнской заботы, но как насчет привязанности между взрослыми? Лабораторные крысы и мыши не идеальны для изучения привязанности. Они высоко социальны, но не избирательны. Нам был нужен вид, который был бы моногамным, образующим селективные и устойчивые парные связи. Опять же, благодаря счастливой случайности я встретил блестящего поведенческого эндокринолога Сью Картер, которая работала тогда в университете Мэриленда. Сью преподавала мне поведенческую биологию и познакомила меня с ее излюбленным животным — луговой полевкой.

Если бы природа решила вывести вид, идеально подходящий для социальной нейронауки, результатом вполне могли бы стать луговые полевки: они очень аффилиативны, легко размножаются в лаборатории и совершенно моногамны. Сью Картер изучала этих животных как в лаборатории, так и в живой природе, исследуя простые, но строгие ограничения поведенческого предпочтения и привязанность к партнеру. Объединив нейронаучные опыты нашей лаборатории в Пулсвилле с поведенческими опытами лаборатории Сью, мы смогли показать большое влияние окситоцина и вазопрессина на аффилиативное поведение и привязанность.

История стала еще интереснее после того, как лаборатория переехала в Университет Эмори в 1994 г. Вместе с Ларри Янгом и Зоксином Вангом мы смогли объединить трансгенный и вирусный векторные инструменты для ответа на вопросы о механизмах, с помощью которых окситоцин и вазопрессин влияют на социальное мышление и социальное поведение. Появились две идеи. Во-первых, изменение локальной экспрессии рецепторов в мозге может менять социальную организацию, стимулируя или предотвращая связи, вытекающие из спаривания. Это было абсолютным шоком, поскольку означало, что высвобождение того же пептида имело совершенно другое влияние у других видов. И, во-вторых, сравнив моногамные и немоногамные виды, мы обнаружили удивительную картину. У моногамных грызунов и приматов окситоциновые рецепторы были обнаружены в областях мозга, связанных с вознаграждением, как если бы этот один рецептор связывал социальный мир с цепью, отвечающей за мотивацию. Сегодня также изучается роль окситоцина в аутизме и шизофрении.

Конечно, работа с луговыми полевками поднимала вопросы о моногамии у людей. Я всегда неохотно экстраполировал результаты луговых полевок на мышей, а экстраполирование полевок на людей вообще кажется глупой идеей. Но это не означает, что результат экспериментов с луговой полевкой не дают никакой значимой информации. "Подарок от природы социальной нейронауке" напоминает нам о том, что нейроанатомия, особенно распределение рецепторов, важна для понимания функции мозга. Благодаря луговой полевке нейронная основа привязанности сегодня является захватывающей областью нейронауки. И независимо от роли окситоцина и вазопрессина в социальном поведении человека, у нас есть некоторые основополагающие принципы понимания взаимоотношений формы и функции в мозге.

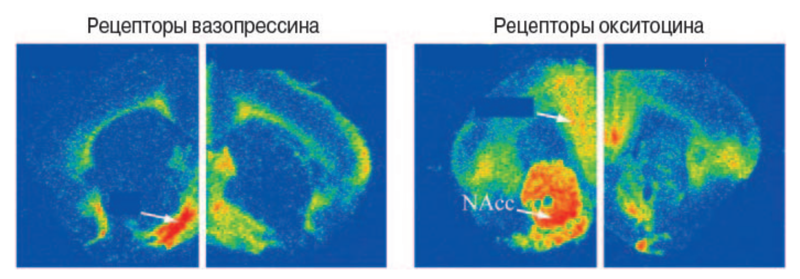


Рис. 17.11. **Роль рецепторов окситоцина и вазопрессина в репродуктивном поведении**. Эти венечные срезы мозга показывают распределение окситоцина и вазопрессина в мозге горных и луговых полевок. Красные области имеют самую высокую плотность рецепторов. По сравнению с горными полевками у луговых полевок присутствует высокая плотность рецепторов вазопрессина (ВП) в вентральной части бледного шара ($БШ_в$) и высокая концентрация рецепторов окситоцина в медиальной префронтальной коре (мПФК) и прилежащем ядре (NAcc). (*Источник:* [*Young* et al., 2011])

Отличия в картах рецепторов окситоцина и вазопрессина говорят нам о том, что каждый гормон активирует разную сеть нейронов в мозгу у полигинных и моногамных полевок. Само по себе это не доказывает, что гормоны имеют какое-либо отношение к сексуальному поведению. Но вместе с эффектами гормонов и препаратов, которые противодействуют им, это доказательство служит убедительным аргументом в пользу причинно-следственной связи. Когда пара луговых полевок соединяется, уровни вазопрессина (у самцов) и окситоцина (у самок) резко возрастают. Антагонисты вазопрессина, введенные самцу луговой полевки до спаривания, не позволяют ему сформировать отношения связанной пары. Это нарушение парного связывания может быть вызвано с помощью антагониста, избирательно введенного в вентральный паллидум (переднюю часть бледного шара). Антагонисты окситоцина не имеют такого эффекта. Если самцу дают вазопрессин, когда перед ним стоит новая самка, он быстро формирует сильное предпочтение к ней, даже без интенсивного спаривания, которое обычно предшествует образованию пары. У самок окситоцин, по-видимому, необходим для установления предпочтения к ее партнеру, в то время как вазопрессин почти не влияет на это.

Исследование Лима и др. дает больше прямых доказательств того, что связывание пар полевок может быть существенно изменено небольшими изменениями в рецепторах вазопрессина. Для доставки генов в вентральную часть бледного шара у самцов горных полевок использовался вирус, вызывающий избыточную экспрессию рецепторов вазопрессина. Как следствие, количество рецепторов вазопрессина в вентральной части бледного шара у самцов горных полевок стало сопоставимо с количеством рецепторов у луговых полевок. Управляемые горные полевки стали образовывать пары,

как и луговые полевки. Если данная причинно-следственная связь будет подтверждена дальнейшими исследованиями, это окончательно продемонстрирует тот факт, что комплекс социального поведения может быть изменен усиленной экспрессией единственного белка в одном месте в мозге.

Окситоцин и вазопрессин также ответственны за родительское поведение полевок. Вазопрессин усиливает отцовские качества самцов луговых полевок, заставляя их больше времени проводить со своими детьми, а окситоцин подобным образом стимулирует материнское поведение у самки. Исследования полевок предлагают очень интересную гипотезу эволюции сложного социального поведения. Если генетические мутации меняют анатомическое распределение конкретного гормонального рецептора, значит, этот гормон может стать причиной совершенно нового набора поведенческих реакций. В соответствии с этой идеей введение вазопрессина или окситоцина горным полевкам, размножающимся естественным образом, не оказывает влияния на формирование пары и родительские чувства, наблюдаемые у луговых полевок, вероятно, потому, что у них отсутствуют рецепторы в нужных местах.

Любовь, привязанность и человеческий мозг

История полевки — увлекательный пример того, как химические вещества в мозге могут регулировать важнейшее поведение. Но какое отношение все это имеет к человеческим отношениям, верности и любви? Пока слишком рано выказывать уверенность, но имеются интригующие свидетельства в пользу того, что полевки могут научить нас чему-то о человеческом мозге и поведении. Например, имеются доказательства того, что уровни окситоцина в плазме повышаются в период грудного вскармливания у матерей и во время полового акта у мужчин и женщин.

В серии экспериментов Андреас Бартельс и Семир Зеки из колледжа Лондонского университета использовали функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ), чтобы исследовать деятельность мозга человека, связанную с материнской и романтической любовью и привязанностью. В эксперименте, исследующем материнскую любовь, были выполнены сканирования мозга матерей, которым показывали фотографии их детей вперемежку с фотографиями других знакомых детей. Во втором эксперименте, исследующем романтическую любовь, сравнивалась деятельность мозга мужчин и женщин, просматривавших фотографии своих партнеров и фотографии друзей. Различия в активности мозга при виде изображения своего ребенка и других детей, своего партнера и своих друзей показаны на рис. 17.12. Несколько областей мозга, включая переднюю поясную кору, хвостатое ядро и полосатое тело, больше активируются изображениями собственного ребенка и партнера, чем фотографиями не столь

близких людей. Интенсивные реакции на ребенка и партнера значительным образом перекрываются; другие области мозга реагируют по-разному на два типа отношений. Многие из этих областей, которые активируются как при материнской, так и при романтической привязанности, являются частью мозговой цепи вознаграждения (см. главу 16). Мы можем предположить, что активация мозга демонстрирует сильную подкрепляющую природу отношений с партнером и родительских отношений. Также интересным и относящимся к истории полевки является обнаружение того, что многие области мозга, которые активируются изображениями партнеров и детей, богаты окситоцином и рецепторами вазопрессина.

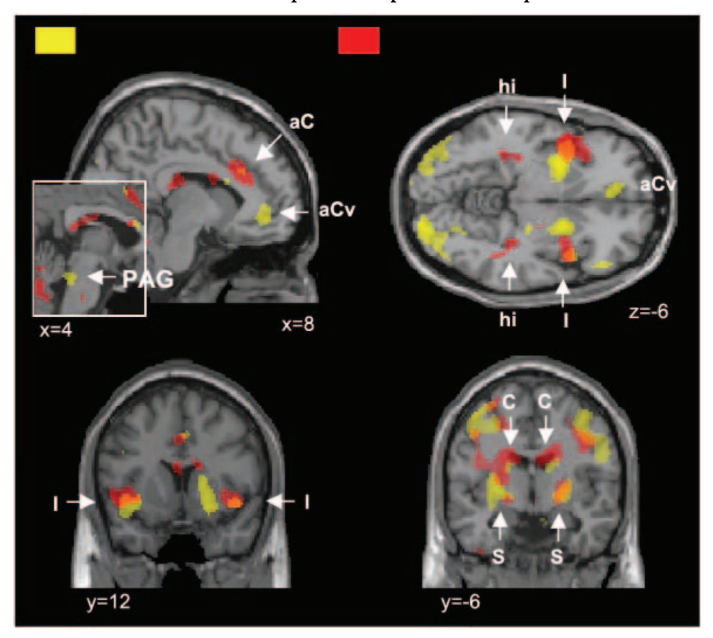


***Рис. 17.12.* Изображения материнской и романтической любви в головном мозге человека.** Активация головного мозга показана в (а) сагиттальной, (б) горизонтальной и (в, г) двух разных венечных плоскостях. Желтые области были более активны, когда матери видели фотографии своего ребенка, чем когда видели фотографии других знакомых детей. Красные области были более активированы фотографиями романтических партнеров, чем фотографиями друзей. Некоторые из выделенных областей обозначены: (ОСВ) околоводопроводное серое вещество; (aC) передняя поясная кора; (hi) гиппокамп; (I) островок; (С) хвостатое ядро; (S) полосатое тело. (*Источник:* [*Bartels* and *Zeki*, 2004])

Эти фМРТ-исследования показывают, что в человеческих отношениях окситоцин и вазопрессин играют роль, возможно, аналогичную той, которую мы наблюдаем у полевок. Но, конечно, склонность человека к моногамии или ее отсутствие не так просты, как в случае с грызунами. Хотя

человеческое поведение, несомненно, задействует более сложные связи, чем поведение полевки, на удивление, данные свидетельствуют о том, что вазопрессин также влияет на человеческие привязанности. Хассе Валум с группой шведских и американских ученых изучили 552 пары однополых шведских близнецов, которые были женаты или имели долгосрочных партнеров. Особый интерес представляла последовательность генов, которая кодировала рецепторы вазопрессина и склонность к моногамии. Последовательности ДНК, кодирующие рецепторы вазопрессина у горных и луговых полевок, почти идентичны, но моногамные луговые полевки имеют последовательность ДНК, смежную с геном, который кодирует V1aR-подтип рецептора вазопрессина (называемый *вариантом гена*). Когда этот вариант гена трансгенно вводился немоногамным мышам, их социальное поведение становилось более похожим на поведение луговых полевок. В изучении человеческих близнецов ученые хотели понять, может ли вариант гена вазопрессина также влиять на моногамию. У женщин не было никакой связи между генными вариациями вазопрессина и качеством их брака, что показало многочисленное анкетирование. Однако у мужчин была обнаружена одна любопытная зависимость: представители определенного варианта гена значительно ниже оценивали качество своего брака и в два раза чаще сообщали о кризисе в отношениях, произошедшем за год до опроса. Жены мужчин с вариантом гена также сообщали о низком качестве брака, в отличие от жен мужчин без варианта. Функция этого варианта гена неизвестна, но данные результаты указывают на то, что рецепторы вазопрессина могут играть роль в моногамии даже у людей.

ПОЧЕМУ И ЧЕМ ОТЛИЧАЮТСЯ МУЖСКОЙ И ЖЕНСКИЙ МОЗГ

Половая репродуктивная функция зависит от набора индивидуальных и социальных видов поведения — поиск, привлечение и сохранение партнера, совокупление, рождение, а также воспитание и забота о потомстве — и в каждом случае мужское и женское поведение, как правило, полностью отличаются. Поскольку все виды поведения в конечном итоге зависят от структуры и функции нервной системы, мы можем с уверенностью предсказать, что мужской и женский мозг также каким-то образом отличаются, т.е. существует **половой диморфизм** (от греческого *dimorphos* — "имеющий две формы"). Еще одной веской причиной предполагать, что мужской и женский мозг отличаются, является хотя бы то, что мужское и женское тело отличаются. Части тела, уникальные для каждого пола, требуют особого управления определенными системами нейронов. Например, у основания пениса самцов крыс есть особая мышца, а их спинной мозг имеет

небольшое скопление мотонейронов, управляющих этой мышцей; у самок нет такой мышцы и связанных с ней нейронов. Размер и общая форма тела также различаются в зависимости от пола, поэтому соматосенсорные и моторные карты должны меняться в соответствии с этим.

Половой диморфизм широко варьирует от одного вида к другому. Иногда присутствующий в мозге диморфизм важен для одних видов и не существенен для других. Пример животных с широким диморфизмом – исландская рыба колюшка, у которой мозг мужских особей намного больше, чем женских, возможно, из-за когнитивных требований, связанных со строительством гнезда и уходом за детьми (рис. 17.13), что является исключительной обязанностью самцов. Тренированный глаз сможет однозначно отличить у грызунов мозг самца от мозга самки из-за различий в гипоталамусе. Разнообразие диморфизма мозга у разных видов бывает связано с отличительными особенностями полового поведения. Например, у некоторых видов певчих птиц поют только самцы, и неудивительно, что только самцы имеют большие ядра в мозге, связанные с пением. На сегодняшний день доказано, что диморфизм человеческого мозга является скрытым, незначительным, с неизвестными функциями. Отличия между мужским и женским мозгом у человека, как правило, бесконечно варьируются и имеют множество пересечений. Например, отдельные ядра гипоталамуса, *в среднем*, у женщин бывают больше, чем у мужчин, но разброс размеров самих ядер настолько велик, что в целом у мужчин ядра больше, чем у женщин.

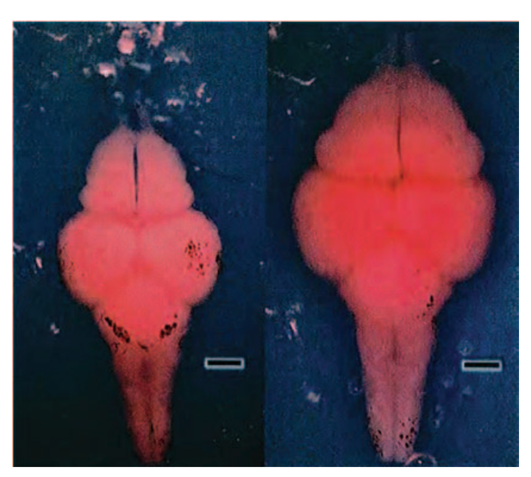


***Рис. 17.13.* Диморфизм в размерах мозга**. Это мозг взрослой особи рыбы трехиглой колюшки — женской (слева) и мужской (справа) — с одинаковой длиной тела и весом. Мужской мозг больше и на 23% тяжелее женского мозга. Масштабная планка равняется 1 мм. (*Источник:* [*Kotrschal* et al., 2012])

В этом разделе мы опишем половой диморфизм нервной системы у людей и других видов животных, фокусируясь на примерах, которые освещают связь между мозгом и поведением. Мы также обсудим некоторые нейробиологические механизмы, ответственные за такой диморфизм.

Половой диморфизм центральной нервной системы

Некоторые диморфные нейронные структуры связаны с их половыми функциями очевидным образом. Одной из структур, связанной с ними, является набор спинальных мотонейронов, которые иннервируют *бульбокавернозные* (*БК*) мышцы, окружающие основание пениса. Эти мышцы играют роль в эрекции пениса и способствуют выделению мочи. БК-мышца есть как у мужчин, так и у женщин. У женщин она окружает вход во влагалище и служит для его легкого сжатия. Пул двигательных нейронов, контролирующих БК мышцы у людей, называемый *ядром Онуфа*, расположен в крестцовом отделе спинного мозга. Ядро Онуфа умеренно диморфно (у мужчин в нем больше моторных нейронов, чем у женщин), потому что мужские БК-мышцы больше, чем женские.

Наиболее отчетливый половой диморфизм в мозге млекопитающих сгруппирован вокруг третьего желудочка, в пределах *преоптической зоны переднего гипоталамуса*. Этот участок, по-видимому, играет роль в репродуктивном поведении. У крыс поражение преоптической зоны нарушает эстральный цикл у самок и снижает частоту совокуплений у самцов. Гистологические участки преоптических зон у самок и самцов крыс демонстрируют очевидную разницу: соответствующее своему названию **сексуально-диморфное ядро** (СДЯ) у самцов в пять-восемь раз больше, чем у самок (рис. 17.14).

Преоптическая зона человеческого мозга также может проявлять диморфизм, но отличия являются небольшими и спорными. Существует четыре объединения нейронов, называемых **интерстициальными ядрами переднего гипоталамуса** (**INAH**). Как было описано в разных исследованиях, INAH-1, INAH-2 и INAH-3 у мужчин больше, чем у женщин. INAH-1 может быть человеческим аналогом крысиных СДЯ, но исследователи расходятся во мнении о том, является ли INAH-1 диморфным. О самом явном диморфизме, по-видимому, свойственном INAH-3, впервые сообщили Лаура Аллен, Роджер Горски и их коллеги из UCLA, заявив, что он в два раза больше у мужчин, чем у женщин. Доказательства участия INAH в половом поведении до сих пор неубедительны. Разные нейроны медиальной преоптической области у самцов макаки-резус энергично подают сигналы во время определенных фаз сексуального поведения, включая возбуждение и совокупление. К тому же могут существовать тонкие различия в размере определенных гипоталамических ядер, которые коррелируют с сексуальной ориентацией у людей.

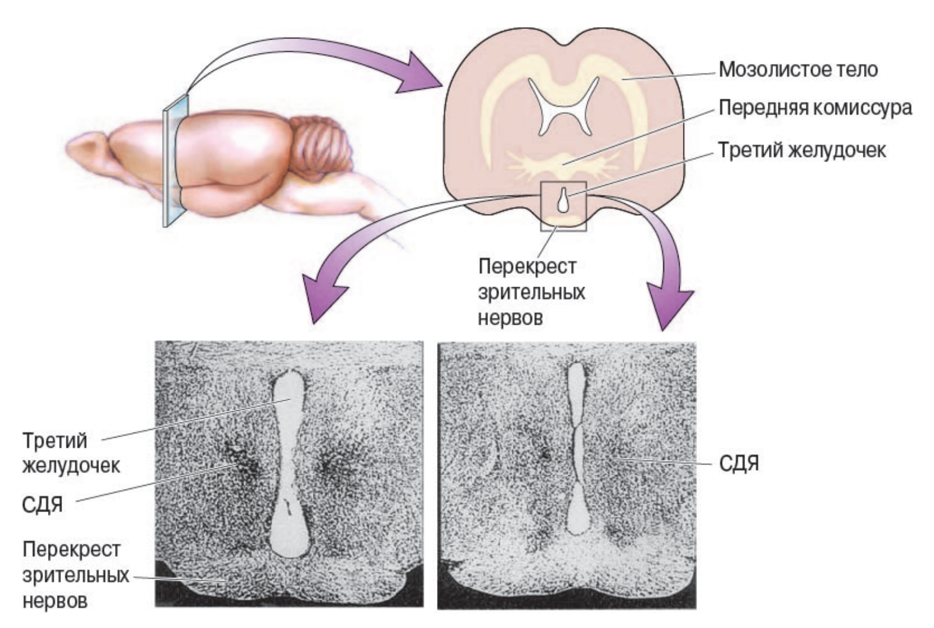


Рис. 17.14. **Половой диморфизм у крыс.** Сексуально-диморфное ядро (СДЯ) в гипоталамусе самцов крыс (слева) намного больше, чем СДЯ у самок крыс (справа). (*Источник:* адаптировано из [*Rosenzweig* et al., 2005, fig. 12.21]. Изображения предоставлены Roger Gorski)

Диморфизм человеческого мозга вне гипоталамуса трудно подтвердить окончательно, хотя многие факты были описаны. Например, некоторые исследования показали, что мозолистое тело у мужчин больше, чем у женщин, но это может быть следствием того, что мозг мужчины слегка больше женского (как и тело). В других заключениях сказано, что задний конец мозолистого тела, называемый *сплениум*, больше у женщин, чем у мужчин. Но даже если диморфизм в размере или форме мозолистого тела существует, что это может значить? Мы можем только предполагать. Мозолистое тело не играет очевидной роли в опосредовании специфического сексуального поведения, но участвует во множестве когнитивных функций, включая скоординированную деятельность между полушариями. Наблюдения за пациентами с инсультом, у которых повреждено только одно полушарие, показали, что функции женского мозга менее латерализованы, т.е. меньше зависят от одного из полушарий мозга. Но этот вывод также был поставлен под сомнение. Как правило, половой диморфизм мозга трудно доказать, потому что мужской и женский мозг очень похожи, и в популяциях мужского и женского мозга существуют значительные индивидуальные вариации.

Возможно, самый надежный вывод, который мы можем сделать о половом диморфизме в структуре человеческого мозга, это то, что в некоторых местах он существует. Наверное, это не будет неожиданностью, поскольку в основном женское и мужское поведение очень похоже, если вообще отличается. Общая анатомия головного мозга дает только грубое представление об организации нервной системы. Чтобы определить причины поведения, связанного с половым диморфизмом, нам нужно лучше изучить модели нейронных связей, нейрохимию головного мозга и влияние половых гормонов на развитие и функции нейронов.

Половой диморфизм когнитивной функции

Даже если в структуре мозга у мужчин и женщин нет больших различий, все же различия могут существовать в когнитивных способностях. Отчеты о когнитивном диморфизме иногда сопровождаются эволюционным объяснением: мужчины развивались как охотники и больше полагались на свои способности передвигаться в окружающем их мире. Женщины развивали свои навыки находиться ближе к дому, чтобы ухаживать за детьми, поэтому у них более развиты социальные и вербальные качества.

Многочисленные исследования показали, что женщины лучше справляются с вербальными задачами, чем мужчины. Начиная примерно с 11 лет, девочки демонстрируют немного лучшие показатели в тестах на понимание и письмо, и, считается, что это иногда продолжается всю среднюю школу и далее. Возможно, это отражает разницу в темпах развития мозга у двух полов. Конкретные задачи, в которых женщины преуспевают, включают называние объектов одного цвета, перечисление слов, начинающихся с одной буквы, и вербальную память (рис. 17.15, *а*).

В других видах задач мужчины, как представляется, превосходят женщин. Задачи, которые, как считается, мужчины выполняют лучше, включают чтение карт, изучение лабиринтов и математическое обоснование. Исследователи допускают, что эти мужские преимущества развивались с тех времен, когда мужчины бродили по большим территориям, охотясь на диких животных. Одним из самых больших различий в когнитивных способностях между полами является решение задач на воображаемое вращение объектов в пространстве — задание, с которым, по-видимому, лучше справляются мужчины (рис. 17.15, *б*).

Говоря о диморфизме когнитивных способностей, мы должны учитывать несколько моментов. Во-первых, не все исследования показывают одинаковые результаты. Бывают случаи, когда представитель одного пола выполняет задание лучше представителя другого, а иногда оба выполняют его одинаково. Во-вторых, среди больших групп представителей обоих полов существуют огромные различия в выполнении одинаковых заданий.

И в большинстве случаев разница является результатом различий *между людьми*, а не связана с определенным полом. В-третьих, неясно, являются ли различия в выполнении (или диморфизм мозга) врожденными или же результатом разницы в опыте. Типичные представители мужчин и женщин переживают разный опыт и могут, в среднем, развивать немного разные способности. Это, в свою очередь, может повлиять на нейронные цепи.

Общепринятая интерпретация разницы в выполнении, основанная на половом диморфизме, состоит в том, что характерная гормональная среда мужского и женского мозга заставляет их работать немного по-разному. Возможно, для каждой задачи есть вознаграждение или наказание, связанные с эстрогенами или андрогенами. В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные о том, что пространственное мышление у женщин коррелирует с менструальным циклом, и лучшее выполнение наблюдается тогда, когда уровень эстрогена самый низкий. Также существуют свидетельства в пользу того, что введение тестостерона улучшает пространственные показатели у пожилых мужчин с низким уровнем тестостерона. Однако когнитивная функция не может быть так просто связана с гормонами, поскольку не существует подтвержденной связи между выполнением вербальных или пространственных задач и уровнем гормонов. Это не означает, что гормоны не влияют на когнитивную функцию, но мы должны быть осторожными в отношении чрезмерного обобщения.

(а) Перечислите слова, которые начинаются на букву “Б”

Большой, багаж, багет, банан, баран, брак...

(б) Являются ли две представленные фигуры одинаковыми?

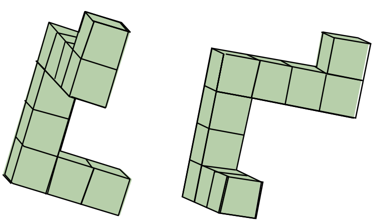


Рис. 17.15. **Когнитивные задачи, которые лучше выполняются женщинами или мужчинами**. (а) Женщины превосходят мужчин в перечислении слов, начинающихся с одной буквы. (б) Мужчины же несколько лучше выполняют задачи на пространственное вращение, например, решая, одинаковы ли два трехмерных объекта. (*Источник:* адаптировано из [*Kimura*, 1992, p. 120])

Половые гормоны, мозг и поведение

Различные факторы (от генетики и до культуры и жизненного опыта) могут сделать некий вид поведения более обычным для одного пола, чем для другого, хотя в конечном счете все поведение управляется мозгом. Даже без существенного анатомического диморфизма мужские и женские мозговые цепи должны несколько отличается друг от друга с учетом полового поведения, будь то пение у птиц-самцов или половое поведение у людей. Напомним, что виды половых гормонов, циркулирующие в крови, определяются гонадами, а диморфизм гонад обычно определяется нашими генами. Как было описано ранее, люди с Y-хромосомой экспрессируют фактор (фактор, определяющий тестикулы), который приводит к тому, что недифференцированные гонады становятся яичками; люди с отсутствием Y-хромосомы не вырабатывают TDF, и их гонады дифференцируются в яичники. Дифференциация яичек или яичников приводит к каскаду развивающихся событий в организме. Самым главным в половой дифференциации мозга является то, что яички вырабатывают андрогены, которые вызывают маскулинизацию нервной системы путем регулирования экспрессии множества генов, связанных с полом. В отсутствие андрогенов происходит феминизация мозга через другую модель экспрессии генов.

Нет ничего принципиально уникального в отношении чувствительности мозга к гормонам. Это всего лишь еще одна ткань тела, ожидающая гормонального сигнала, чтобы выбрать свою специфическую модель роста и развития. Андрогены дают общий сигнал мозгу для маскулинизации, как и другим тканям тела, которые являются сексуально диморфными. Стероиды могут влиять на нейроны двумя общими способами (рис. 17.16). Во-первых, они могут действовать быстро (в пределах нескольких секунд или менее), изменяя возбудимость мембраны, чувствительность к нейромедиаторам или влияя на высвобождение нейромедиаторов. Стероиды делают это, напрямую связываясь с различными ферментами, каналами и рецепторами медиаторов, модулируя их функции. Например, определенные метаболиты (продукты расщепления) прогестерона связываются с ингибиторным $ГАМК_А$-рецептором и потенцируют количество хлоридного тока, вызываемого ГАМК. Эффекты этих метаболитов прогестерона весьма схожи с седативными и противосудорожными эффектами препаратов класса бензодиазепинов (см. рис. 6.22 в главе 6, том 1). Во-вторых, стероиды могут диффундировать через наружную мембрану и связываться с определенными типами стероидных рецепторов в цитоплазме и ядре. Рецепторы со связанными стероидами могут либо вызывать, либо подавлять транскрипцию конкретных генов в ядре — процесс, который может занять от нескольких минут до нескольких часов. Существуют определенные рецепторы для каж-

дого типа полового гормона, а распространенность каждого типа рецептора широко варьируется во всем мозге (рис. 17.6).

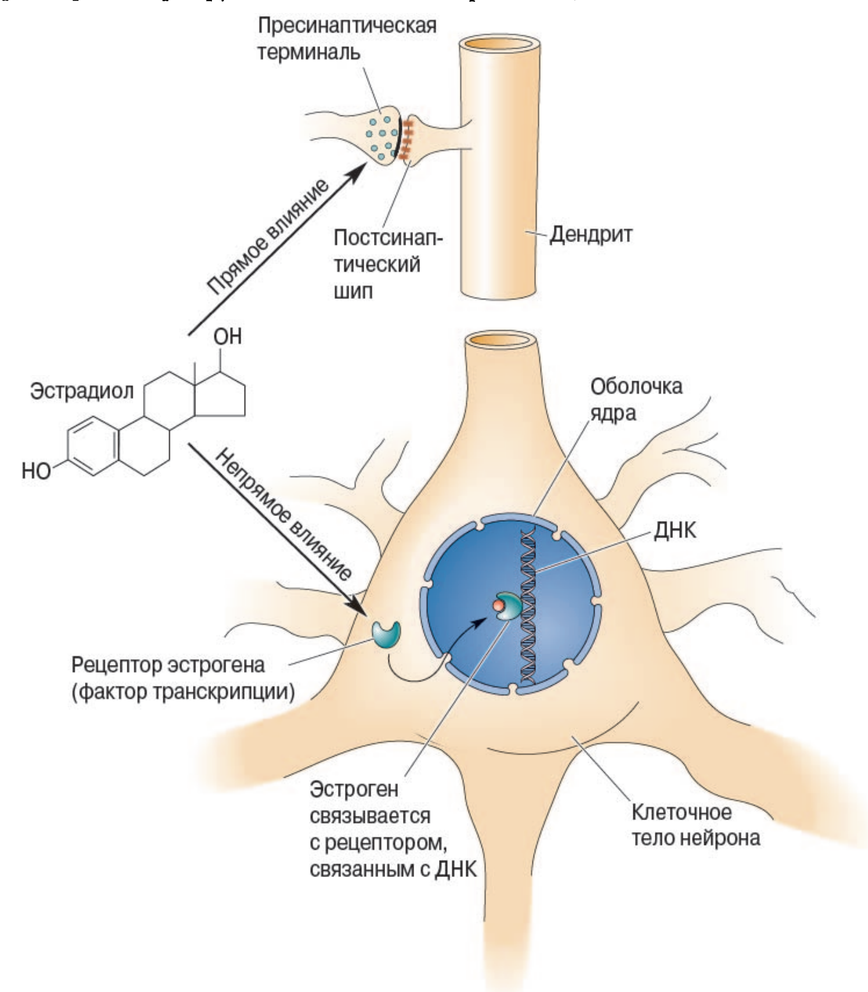


Рис. 17.16. **Прямое и опосредованное влияние стероидов на нейроны.** Стероиды могут напрямую влиять на синтез нейромедиатора, *высвобождение нейромедиатора* или постсинаптические рецепторы к нейромедиатору. Они могут косвенно влиять на транскрипцию генов

Стероидные гормоны могут оказывать влияние на мозг и тело на протяжении всей жизни, но их влияние на раннем этапе развития часто принципиально отличается от эффектов после созревания животного. Например, способность тестостерона превращать очень незрелые половые органы и

цепи мозга в отчетливые мужские гениталии и мужское поведение позже в жизни можно назвать **организационными эффектами** гормона. Гормон *организует* перинатальные ткани необратимым образом, что позволяет после достижения половой зрелости выполнять мужскую функцию. Однако для того, чтобы зрелое животное по всей полноте проявляло сексуальное поведение, стероидным гормонам часто необходимо *повторно* воздействовать в периоды сексуальной активности, обеспечивая **активационные эффекты** на нервную систему. Так, например, уровень тестостерона может резко повышаться в организме самца певчей птицы весной, *активируя* в определенных частях его мозга изменения, которые необходимы для нормального репродуктивного поведения (врезка 17.2). Активационные эффекты обычно являются временными.

Маскулинизация мозга зародыша

Повышенный уровень пренатального тестостерона необходим для развития мужской репродуктивной системы. По иронии судьбы "женский" гормон, а не тестостерон вызывает изменения в экспрессии генов, ответственных за маскулинизацию мужского мозга. Помните, что тестостерон превращается в цитоплазме нейрона в эстрадиол в ходе одной химической реакции, катализируемой ферментом ароматазой (см. рис. 17.5). Повышение уровня тестостерона, происходящее в пренатальном периоде, фактически приводит к повышению уровня эстрогена, который связывается с рецепторами эстрадиола, тем самым вызывая маскулинизацию развивающейся нервной системы. Неясно пока, какие гены регулируются в различных частях мозга половыми гормонами, вызывающими маскулинизацию. Женские половые органы не дают раннего всплеска тестостерона или эстрогена, поэтому женский мозг подвергается гормональному влиянию не так, как мужской.

Возникает интересный и важный вопрос касательно реакции мозга плода на циркулирующий гормон. В дополнение к эстрогенам и андрогенам, продуцируемым эмбриональными гонадами, гормоны, поступающие из плаценты матери, попадают в циркулирующий кровоток плода. Возникает разумный вопрос: почему эстрогены матери не меняют половое развитие мозга плода. Мы говорили, что эстроген, а не тестостерон, является фактически ответственным за маскулинизацию, так почему же плод женского пола не становится маскулинизированным в ответ на эстрогены к нему от матери? У крыс и мышей решение этой дилеммы заключается в том, что **α-фетопротеин,** белок, обнаруженный в высокой концентрации в крови плода, связывает эстроген и защищает плод женского пола от маскулинизации.



Врезка 17.2. Это интересно

Птичье пение и птичий мозг

Для наших ушей пение птиц может быть просто приятным предвестником весны, но для них это часть серьезного занятия спаривания и размножения. Пение — это исключительно мужская прерогатива у многих видов птиц, осуществляемая с целью привлечения и удержания партнерши и как предупреждающий знак потенциальным соперникам. Изучение двух видов птиц с разным репродуктивным поведением и пением дало ряд интересных подсказок о разнообразии полового диморфизма в мозге и его регуляции.

Полосатые зяблики, которые являются популярными домашними питомцами, в дикой природе живут в суровой австралийской пустыне. Для успешного размножения птицам требуется постоянный источник питания, но в пустыне пища появляется только вместе с нерегулярными и непредсказуемыми дождями. Поэтому полосатые зяблики должны быть готовы и хотеть размножаться в любое время года, когда есть еда и партнер. С другой стороны, дикие канарейки живут в более предсказуемой окружающей среде Азорских островов и (а где же еще?) на Канарских островах. Они размножаются сезонно, на протяжении весны и лета, и не заводят потомства осенью или зимой. Самцы обоих видов — страстные певцы, но сильно отличаются разнообразием своего репертуара. Полосатые зяблики распевают один простой мотив всю свою жизнь и не могут выучить еще один. Канарейки знают много сложных песен и каждую весну добавляют новые. Разное поведение полосатых зябликов и канареек нуждается в разных механизмах нейронной регуляции.

Поведение полового диморфизма у птиц — пение — осуществляется с помощью чрезвычайно диморфных нейронных структур. Птицы поют, заставляя воздух проходить через специальный мужской орган, *сиринкс,* окружающий трахею. Мышцы сиринкса активируются мотонейронами ядра XII черепного нерва, которые, в свою очередь, регулируются набором более высоких ядер, называемых в совокупности *зонами голосового контроля*, или *ЗГК* (рис. А). У самцов полосатых зябликов и канареек размер *ЗГК* в 5 и более раз больше, чем у самок.

Развитие *ЗГК* и певческое поведение регулируется стероидными гормонами. Однако очень разные сезонные потребности полосатых зябликов и канареек связаны с совершенно характерными моделями стероидного контроля. По-видимому, вначале полосатые канарейки нуждаются в стероидах, чтобы *организовать* свои *ЗГК*, а позднее — в андрогенах, чтобы *активировать* их.

Если птенец-самка полосатой канарейки подвергается воздействию тестостерона или эстрадиола, ее *ЗГК* будет больше, чем у нормальной самки в момент достижения половозрелого возраста. Если маскулинизованной самке, когда она вырастет, продолжать давать тестостерон, ее *ЗГК* будут увеличиваться еще больше, и она будет петь, как самец. Самки, которые не подвергаются воздействию стероидов в раннем возрасте, став взрослыми, не реагируют на тестостерон.

Напротив, на голосовую систему канареек, по-видимому, не влияет раннее воздействие стероидами, хотя большой всплеск его уровня наблюдается каждую весну. Если канарейкам в первый раз дать андрогены в зрелом возрасте, они начнут петь в течение нескольких недель. Всплеск андрогенов у самцов

происходит естественным образом каждую весну; их *ЗГК* удваиваются в размере за счет увеличения количества дендритов нейронов и создания большего количества синапсов, и пение начинается. Примечательно, что *нейрогенез*, рождение нейронов, продолжается весь взрослый период в мозге поющих птиц, внося свой вклад в *ЗГК*-цепи в период брачного сезона. К осени уровень андрогенов у самцов канареек падает, а голосовая система уменьшается, поэтому их пение ослабевает. В некотором смысле кенар восстанавливает большую часть своей системы голосового контроля заново каждый год, когда начинается ухаживание. Возможно, это позволяет им легче выучить новые песни и с расширенным репертуаром получить некоторое преимущество в привлечении партнерши.

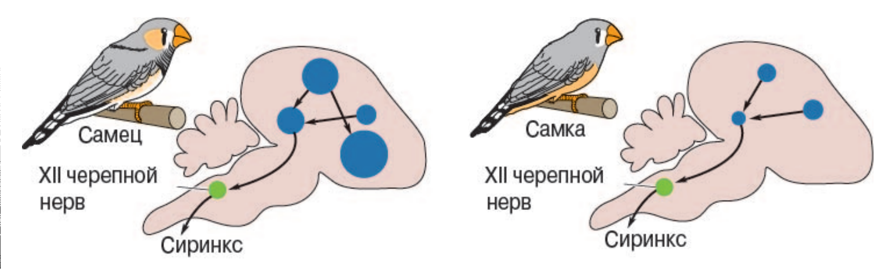


Рис. А. Синие круги представляют области голосовой регуляции у самцов и самок полосатых зябликов

Как бы это странно ни звучало, женский плод должен быть защищен от “женских гормонов”, чтобы сохранить свой мозг от большей маскулинизации. Нокаутные мыши, у которых нет α-фетопротеина, являются стерильными и не проявляют нормального полового поведения. Роль α-фетопротеина у людей менее понятна; есть противоречивые сведения о том, что человеческий α-фетопротеин связывает эстроген, как и у грызунов. Также следует отметить диагностические измерения уровней α-фетопротеина в материнской крови или амниотической жидкости; необычно высокие уровни являются возможным маркером врожденных дефектов нервной трубки, а необычно низкие уровни встречаются в случаях *синдрома Дауна.*

Исследование Амато и Мак-Карти показывает, что одним из факторов маскулинизации в мозге, находящимся “далее по течению” тестостерона и эстрадиола, является производство *простагландинов.* Простагландины представляют собой соединения, получаемые из арахидоновой кислоты — жирной кислоты, присутствующей в мозге и других органах. Одним из ферментов, участвующих в синтезе простагландинов, является циклооксигеназа (ЦОГ). Простагландины выполняют множество функций; самая известная — они вырабатываются после повреждения ткани и принимают участие в возникновении ощущения боли и температуры. Амато и Мак-Карти обнаружили, что зародыши и новорожденные самцы крыс, подвергнутые

воздействию ингибиторов ЦОГ, показали снижение полового поведения при достижении взрослого возраста. И наоборот, самки крыс, получавшие ингибиторы ЦОГ, проявляли сходное с мужским поведение спаривания; поведение и мозг самки крысы были частично маскулинизованы несмотря на отсутствие обычных половых гормонов, играющих эту роль, таким образом, переводя нас на один шаг дальше от эстрадиола в каскаде цепной реакции, вызывающей маскулинизацию. Интересным примечанием этого исследования является наблюдение, что человеческая боль часто лечится ингибиторами ЦОГ, такими как аспирин. Только время покажет, будет ли использование анальгетиков женщинами во время беременности влиять на будущее сексуальное поведение их детей.

Расхождение между генетическим полом и гормональным действием

При нормальных обстоятельствах генетический пол животного или человека определяет гормональную функцию и, следовательно, половые характеристики нервной системы. Однако в ситуациях, когда гормональная функция нарушена, генетические мужчины могут иметь женский мозг, а генетические женщины – мозг мужчины. Например, у всех известных видов млекопитающих лечение тестостероном в период раннего развития приводит к уменьшению по крайней мере некоторых характеристик полового поведения взрослых женщин. Активация полностью мужского поведения обычно требует расширенного лечения тестостероном до и после рождения. Если генетические самки (XX) крысы подвергаются воздействию тестостерона в течение нескольких дней после рождения, они не могут занять типичную позу спаривания самки, называемую *лордозом*, при достижении ими зрелости. Женские особи морской свинки, на которых *внутриутробно* воздействовали тестостероном в количестве, достаточным для маскулинизации их наружных половых органов, став взрослыми, энергично взбираются наверх и пытаются спариваться с самками в эструсе. При отсутствии вмешательства человека, если корова вынашивает близнецов, среди которых есть самка и самец, самка подвергается *внутриутробному* воздействию некоторого количества тестостерона, произведенного ее близнецом-самцом. Став взрослой, самка, которую называют фримартин, будет обязательно бесплодной и будет вести себя, скорее, как бык, чем как корова.

Некоторые люди также испытывают несоответствие между их хромосомами и половыми гормонами. Например, генетические самцы (XY), которые несут дефектный ген рецептора андрогена, могут иметь глубокую *нечувствительность к андрогенам*. Ген рецептора андрогена расположен на X-хромосоме; таким образом, мужчины имеют только одну его копию, а

самцы с дефектным геном не могут вырабатывать функционирующих рецепторов андрогена. У этих людей развиваются нормальные яички, но они не опускаются, оставаясь в брюшной полости. Яички вырабатывают достаточное количество тестостерона, но внешне такие люди кажутся полностью женственными, потому что их ткани неспособны реагировать на андроген; у них есть влагалище, клитор и половые губы, а в период полового созревания у них развиваются грудь и женская форма тела. Тестикулы также вырабатывают нормальные уровни мюллерового ингибирующего фактора, поэтому мюллеров проток не развивается в женскую репродуктивную систему, у таких людей нет менструации, и они бесплодны. Андроген-нечувствительные генетические мужчины не только выглядят как нормальные генетические женщины, но и ведут себя как они. Даже понимая обстоятельства своей физиологии, они предпочитают называть себя женщинами; они одеваются как женщины и выбирают мужчин в качестве своих сексуальных партнеров.

В некоторых случаях генетические женщины имеют состояние, называемое *врожденной гиперплазией надпочечников* (ВГН), которая в буквальном смысле означает увеличенные при рождении надпочечники. Хотя они генетически женщины, из-за того, что их надпочечники выделяют необычно большое количество андрогенов, женщины с ВГН подвержены аномально высокому уровню циркулирующих андрогенов на ранней стадии их развития. При рождении у них нормальные яичники и отсутствуют яички, но их наружные половые органы являются чем-то средним по размеру между нормальным клитором и пенисом. Хирургическое вмешательство и лекарства являются обычным лечением после рождения. Тем не менее девочки с ВГН (и их родители) с большей вероятностью описывают их поведение как агрессивное и дерзкое. Став взрослыми, большинство женщин с ВГН являются гетеросексуальными, но, по сравнению с другими женщинами, процент лесбиянок среди них более высокий. Предположительно, по аналогии с изучением животных пренатальное воздействие высоких уровней андрогенов вызывает несколько маскулинную организацию определенных мозговых цепей у женщин с ВГН. Так или иначе, в отношении выводов о причинах человеческого поведения надо проявлять особую осторожность (врезка 17.3). Очень сложно определить, является ли мужеподобное поведение женщины с ВГН полностью зависящим от раннего воздействия андрогенов и мужеподобного диморфизма мозга, или ее поведение является продуктом тонких различий в характере ее отношений с другими людьми (в частности, родителями, которые имеют дело с ребенком с неоднозначными гениталиями), или тем и другим.



Врезка 17.3. **Это интересно**

Дэвид Реймер и основы гендерной идентичности

Дэвид Реймер, родившийся в 1965 г., был нормальным здоровым мальчиком. Но во время обрезания произошел несчастный случай, и электрокаутерное устройство вызвало у него ожог всего пениса. Родителей Дэвида направили в Университет Джона Хопкинса, где они встретились с доктором Джоном Мэни. Поскольку невозможно было восстановить половой орган Дэвида, было рекомендовано мальчика кастрировать и провести косметическую операцию, сопровождаемую лечением эстрогенами в период полового созревания, чтобы превратить его в девушку. Рекомендация доктора Мэни была основана на его гипотезе о том, что при рождении младенцы по существу являются гендерно-нейтральными; их мужская или женская идентичность определяется последующим жизненным опытом и идентификацией со своей анатомией. Поставленные перед ужасным выбором родители Дэвида в конечном итоге были убеждены в том, что операция вместе с женским воспитанием дадут их ребенку лучший шанс на нормальную жизнь.

Рассказы доктора Мэни о жизни Дэвида после его трансформации звучали так, словно ребенок хорошо адаптировался и стал счастливой нормальной девушкой. В своих публикациях доктор Мэни говорил о нем как о "Джоне", который успешно превратился в "Джоан". Случай даже попал в популярную прессу, о чем свидетельствует статья 1973 г. в журнале *Time*: "Этот драматический случай... еще раз доказывает... что условные модели мужского и женского поведения могут быть изменены. Он также ставит под сомнение теорию о том, что основные половые различия как психологические, так и анатомические, неизменно определяются генами при оплодотворении" (*Time*, 8 янв., с. 34). В то время происходили большие социальные изменения в понимании мужских и женских ролей, и успех Дэвида как женщины, казалось, убеждал в том, что общество влияет на гендерную идентичность точно так же, как биология, если не больше.

К сожалению, дальнейшее наблюдение показало, что с самого начала гендерная трансформация Дэвида была полной катастрофой. Согласно рассказам самого Дэвида и его брата-близнеца поведение мальчика всегда намного больше походило на поведение других мальчиков, чем на поведение девочек. Дэвид протестовал против ношения девичьей одежды и игр с привычно девичьими игрушками. Несмотря на косметическую хирургию и женскую индоктринацию, став взрослым, он сообщил, что уже со второго класса подозревал, что был мальчиком, и представлял, как он вырастет и станет мускулистым мужчиной. В детстве Дэвида непрестанно дразнили, и он всегда был изгоем. Он ничего не знал о неудавшемся обрезании и последующей операции, как и о том факте, что генетически был мужчиной. Однако в старшем возрасте его больше влекло к девочкам, чем к мальчикам, и он выразил мысль, что ощущает себя мальчиком, запертым в тело девочки. В возрасте 14 лет после двух лет приема эстрогенов он внешне все больше напоминал девушку, но его поведение было типичным поведением мальчика (рис. А). Наконец, отец Дэвида рассказал ему, что случилось, когда он был маленьким. Дэвид немедленно потребовал гормональную терапию и операцию по смене пола. В течение многих лет Дэвид страдал от серьезных

эмоциональных проблем, связанных с его прошлым. Он женился, усыновил детей жены и счастливо работал там, где требовалась физическая сила, например дворником на скотобойне. В 1990-х гг. Дэвид вместе с одним из журналистов написал книгу о своей жизни. Жизнь Дэвида трагически закончилась в 2004 г., когда после многочисленных травматических событий (смерти его брата-близнеца и распада брака) в возрасте 38 лет он покончил с собой.

Случай Дэвида Реймера показывает, что его мозг не был гендерно-нейтральным, а, скорее, "мужским" с самого начала. Очевидно, что его генетически определенный пол не мог быть подавлен даже операцией по смене пола, гормональной терапией и женским воспитанием. Ясно, что гендерная идентичность определяется сложным взаимодействием генетики, гормонов и жизненного опыта.

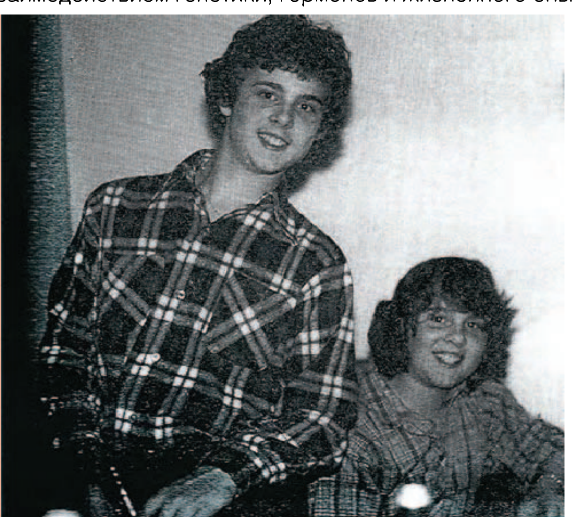


Рис. А. Дэвид Реймер (Джон/Джоан) и его брат-близнец Брайан незадолго до того, как Дэвиду рассказали правду о его детстве. (*Источник:* фото предоставлено Jane Reimer)

Прямое генетическое влияние на поведение и половую дифференциацию мозга

Классический взгляд на половую дифференциацию и тот, который обсуждался в этой главе, оставляют генетике лишь косвенную роль в определении пола индивида: гены направляют развитие гонад, а гормональная секреция гонад контролируют половую дифференциацию. Хотя нет никаких сомнений в том, что гормоны чрезвычайно важны в половом развитии, недавние исследования показали, что иногда гены могут прямо участвовать в половой дифференциации, по крайней мере у некоторых видов. Наиболее убедительные доказательства получены из изучения птиц.

В одной очень важной научной работе (Эгейт и др.) исследовались тело и мозг редко встречающегося в природе полосатого зяблика. Эта фактически *гинандроморфная* (т.е. имеющая как мужские, так и женские ткани) птица была генетической самкой на левой стороне ее тела и мозга, и генетическим самцом на правой стороне (рис. 17.17). Поскольку обе стороны мозга подвергаются одинаковому воздействию циркулирующих гормонов, эти стороны должны быть только мужскими или женскими, если гормоны полностью отвечают за половую дифференциацию. Однако области мозга, связанные с пением (см. врезку 17.2), были мужскими с правой стороны и женскими с левой стороны, что указывает на то, что разная экспрессия генов, а не половые гормоны в двух полушариях мозга привели к диморфизму мозга. В смежных исследованиях гинандроморфных птенцов исследователи обнаружили, что большинство клеток на мужской стороне тела несут мужские половые хромосомы, а клетки с другой стороны имеют женские хромосомы в результате ранних мутаций развития.

В последнее время предпринимаются попытки выявить прямое генетическое влияние на половую дифференциацию у млекопитающих. У тех видов, у которых мужские и женские формы не так строго различаются, например у полосатого зяблика, гинандроморфизм может быть не столь заметным. Эрик Вилейн и его коллеги из Калифорнийского университета в Лос-Анжелесе обнаружили 51 ген, который экспрессируется с разной интенсивностью в мозге самцов и самок мыши до образования гонад. Функция этих генов пока не известна.

В дополнение к усилению половой дифференциации гены могут играть роль в удивительно сложном половом поведении. Одни из лучших доказательств были получены из исследований плодовой мушки *Drosophila melanogaster.* Самец ухаживает за самкой с помощью удивительного набора действий, включая прицельную ориентацию, преследование самки, исполнение песни ухаживания и нажима на нее своими передними лапками перед попыткой спариться. Самка выбирает — принять или отвергнуть ухаживания самца. Очевидно, что такое поведение закодировано генетически, поскольку самцы знают, как ухаживать, даже если они никогда не видели этого у других мушек. Многие гены играют определенную роль в поведении ухаживания, но существует очень небольшое количество решающих регуляторных генов (гены, которые регулируют экспрессию других генов). Например, *fru*-ген (сокращенно от *fruitless* – бесплодный) может быть решающим в поведении ухаживания у самцов. Этот ген экспрессируется у них в разных типах клеток, что ведет к развитию центральной нервной системы самца. ЦНС самца развивается таким образом, что его поведение ухаживания происходит автоматически. У самок без экспрессии *fru*-гена также развивается полноценная ЦНС, но ее связи несколько отличаются,

а женское поведение в ней встроено "по умолчанию". Если *fru*-ген отсутствует у самцов мушек, поведение ухаживания у них сильно ослаблено или вовсе отсутствует. И наоборот, выведенные самки с выраженным *fru*-геном демонстрируют поведение мужского ухаживания и сопротивляются ухаживанию самцов.

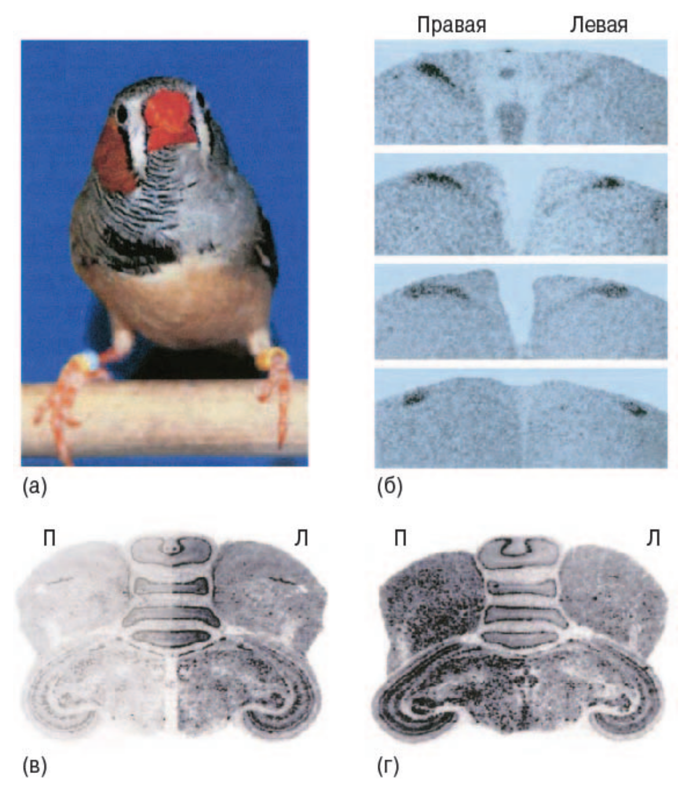


***Рис. 17.17.* Анализ мозга гинандроморфного полосатого зяблика**. (а) У этой птицы было оперение самки с левой стороны и оперение самца справа. (б) Ядро HVC (*hyperstriatum ventrale*, *pars caudalis*) регулирует пение. Оно больше у генетических самцов с правой стороны (темный участок с мечеными нейронами). (в) Авторадиограмма, показывающая экспрессию гена, обычно выраженного только у самок, метит только левую часть мозга. (г) Авторадиограмма, показывающая экспрессию гена, обычно более выраженная у самцов, метит правую сторону мозга больше, чем левую (*Источник:* [*Arnold*, 2004, fig. 4])

Другим геном, задействованным в половой дифференциации, является *dsx* (для двух полов). Ген *dsx* играет важную роль в половой дифференциации тела (развитие мужских или женских половых органов), а также взаимодействует с *fru*-геном в регуляции половой дифференциации ЦНС и поведения, связанного с полом. В случае *fru*-гена он либо экспрессируется

(самцы), либо нет (самки). Ген *dsx* отличается тем, что он экспрессируется как у самцов, так и самок, но разный сплайсинг в процессе его экспрессии приводит к производству белков, специфичных для самцов и самок. Как структура ЦНС, на которую влияют *fru-* и *dsx*-гены, делает возможным конкретное половое поведение — сложная проблема, которую предстоит еще долго решать.

Активационные эффекты половых гормонов

После того как половые гормоны определяют структуру репродуктивных органов, они могут оказывать активационные эффекты на мозг. Диапазон этих эффектов измеряется по шкале от временных изменений в устройстве мозга до изменений в структуре нейритов. У мужчин тестостерон имеет два способа воздействия на половое поведение. С одной стороны, уровень тестостерона возрастает при ожидании полового акта, или даже во время фантазии о нем. И наоборот, снижение уровня тестостерона связано со снижением сексуального интереса. Считается, что женщины с наибольшей вероятностью склонны к сексу в момент менструального цикла, когда уровень эстрадиола является максимальным. С помощью неизвестных механизмов уровни гормонов у обоих полов влияют на мозг и заинтересованность человека в половом поведении.

Изменения в мозге, связанные с материнским и отцовским поведением

Модели полового поведения меняются со временем. У некоторых видов размножение происходит только в течение определенного сезона, и спаривание может происходить только во время конкретной фазы этого сезона. Ясно, что самки всех видов кормят своих детей только после рождения, и только временно. У большинства животных, но не у людей, сексуальная привлекательность и совокупление имеют место только во время определенных фаз эстрального цикла. Половые диморфные изменения в мозге иногда бывают временными или циклическими и совпадают с половым поведением, к которому относятся.

В главе 16 мы видели, что аппетит частично регулируется уровнями гормона лептина в крови, который секретируется жировыми клетками: повышение уровня лептина модулирует клетки в гипоталамусе и подавляет пищевое поведение. Во время беременности мать нуждается в большем количестве пищи, чтобы обеспечить энергией свой растущий плод, и действительно, потребление пищи увеличивается на ранних сроках беременности. Следовательно, телесный жир накапливается и уровни лептина повышаются. Как это ни парадоксально, даже при повышении уровня лептина во время беременности исследователи наблюдали у крыс скорее

повышение, чем снижение аппетита и поглощения пищи. Это происходит потому, что гормональные изменения, связанные с беременностью, приводят к резистентности гипоталамуса к лептину.

Другой вид поведения, уникальный для матерей-крыс, наблюдается во время лактации и кормления. У самок крыс соматосенсорная кора содержит сенсорное представление об участках кожи вокруг сосков. В течение нескольких дней после начала кормления тактильная стимуляция приводит к сильному увеличению представления вентральных участков кожи (рис. 17.18) и сужению рецептивных полей до половины нормального размера. Это интересный пример пластичности соматосенсорной карты (см. главу 12, том 2), которая является временной, так как рецептивное поле становится нормальным в размере через несколько месяцев после прекращения грудного кормления.

Лактация также, по-видимому, приводит к изменениям в мозге, которые подкрепляют это поведение, что имеет решающее значение для выживания потомства млекопитающих. Несмотря на очень разные фармакологические и поведенческие эффекты, все вызывающие привыкание препараты, скорее всего, усиливают влияние дофамина, высвобождаемого нейронами, выходящими из вентральной тегментальной зоны (ВТЗ) в прилежащее ядро (NA) (см. врезку 16.5). Становится все более очевидным, что различные виды подкрепляющего или вызывающего привыкание поведения также изменяют эту цепь ВТЗ-NA. В одном исследовании проводилось сравнение фМРТ-сканов самок крыс, кормящих своих детей, со сканированием самцов крыс после инъекции кокаина. Картина активации головного мозга была на удивление схожей в обоих случаях с особенно выраженной активностью в NA. Существует предположение, что в обоих случаях происходит стимуляция дофаминовой системы, связанной с вознаграждением и зависимостью. Тактильная стимуляция сосущими щенками может сделать кормление подкрепляющим поведением, обеспечивающим связь между матерью и детьми, и в конечном счете способствовать выживанию приплода.

Хотя отцы не испытывают кардинальных изменений тела, связанных с беременностью и лактацией, взаимодействие с детьми может кардинальным образом изменить их мозг. Намек на это содержится в исследовании, проведенном лабораторией Элизабет Гулд в Принстонском университете, где она изучала мозг мартышек. Мартышки-отцы необычайно активно участвуют в воспитании своих детей; на самом деле носят младенцев в течение первых нескольких месяцев жизни. Известно, что у многих видов префронтальная кора участвует в сложном целенаправленном поведении. Также установлено, что окружающая среда может изменять нейроны; например, плотность дендритных ответвлений и образование шипов воз-

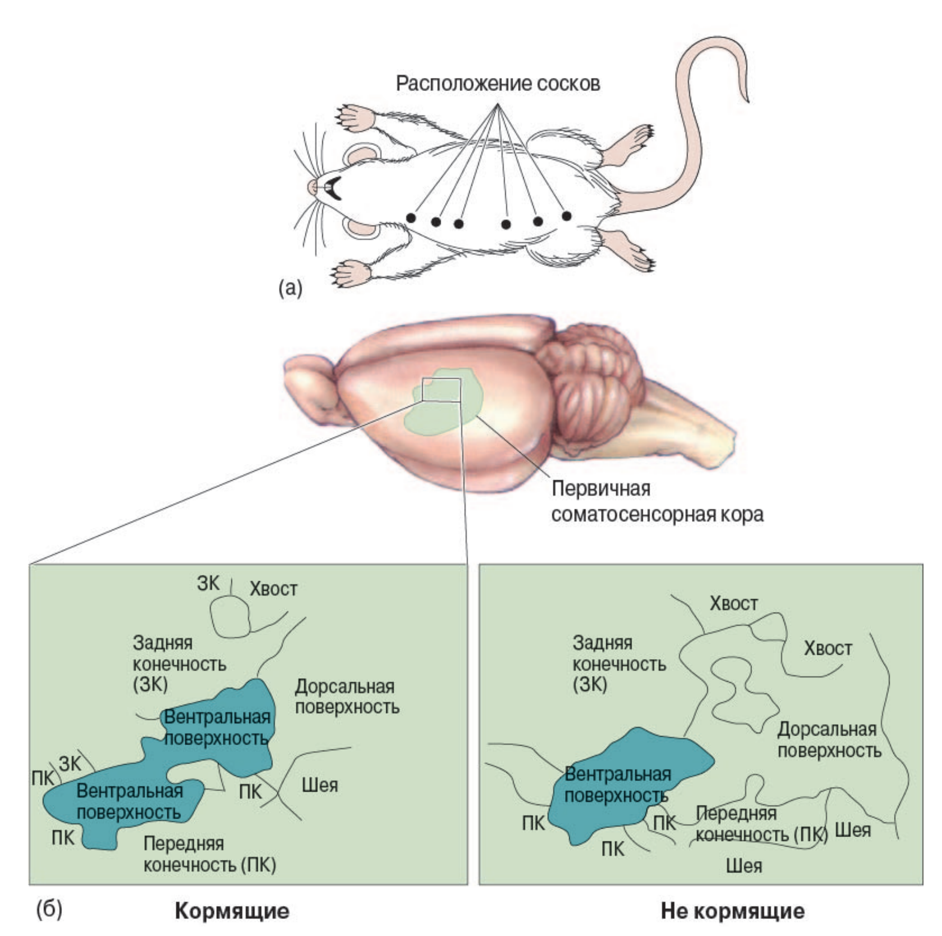


Рис. 17.18. **Влияние лактации на сенсорное представление в коре.** (а) Вентральные участки кожи крысы — кормящей матери, показывающие расположение сосков вдоль правой стороны. (б) Мозг крысы и левая первичная соматосенсорная кора, содержащая карту правого вентрального участка кожи (сверху). Область в квадрате, увеличенная ниже, показывает, как область коры, реагирующая на стимуляцию вентральных участков кожи вокруг сосков, расширилась в послеродовой период у кормящей матери (слева), по сравнению с некормящей матерью (справа). Области соматосенсорной коры, соответствующие другим областям тела, не были подвергнуты влиянию лактации. (*Источник:* адаптировано из [*Xerri* et al., 1994])

растают, когда животные помещены в обогащенную окружающую среду. Чтобы узнать, меняет ли отцовство структуру мозга, группа Гулд сравнивала префронтальную кору мартышек-отцов и не-отцов, которые имели партнера для спаривания. Было обнаружено два интересных отличия: плот-

ность дендритных шипиков на отростках пирамидальных клеток была значительно выше у отцов, а на самих шипиках появилось больше рецепторов вазопрессина. Функциональные последствия этих изменений неизвестны, но они предполагают, что у других видов, которые вкладывают много времени в воспитание детей, мозг самца или самки может быть структурно изменен этим опытом.

Влияние эстрогена на нервную функцию, память и болезнь

Эстрогены оказывают мощный активационный эффект на структуру и функцию нейронов. Уже через несколько минут после его экспериментального применения эстрадиол изменяет внутреннюю возбудимость нейронов во многих областях мозга. Путем модуляции потока ионов калия эстрадиол деполяризует некоторые нейроны и побуждает их посылать больше потенциалов действия. Серьезный пример влияния эстрогена на структуру клеток показан на рис. 17.19. Доминик Торан-Алеранд из Колумбийского университета обнаружил, что обработка эстрадиолом ткани, взятой из гипоталамуса новорожденной мыши, вызывает интенсивное развитие нервных отростков. Другие исследования показали, что эстрадиол повышает жизнеспособность клеток и плотность размещения дендритных шипиков. Все вместе эти открытия показывают, что эстрогены играют важную роль в формировании нейронных цепей на этапе развития мозга.

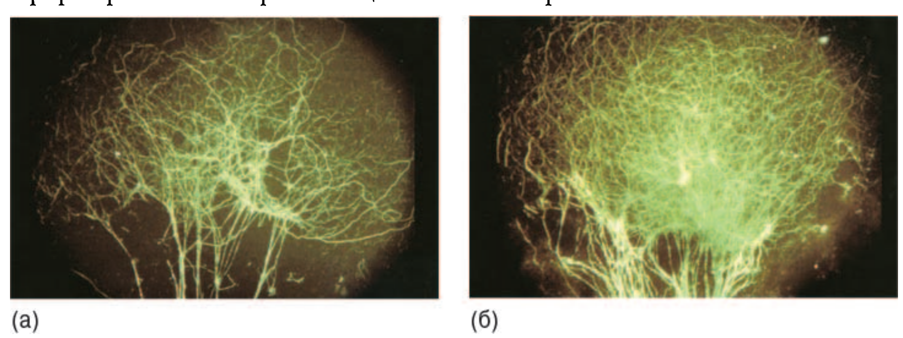


Рис. 17.19. **Влияние эстрогена на рост нейритов в гипоталамусе.** Под нижней частью каждой фотографии показана часть ткани гипоталамуса новорожденной мыши. (а) Без добавления эстрогена из ткани вырастает относительно небольшое количество нейритов. (б) С добавлением эстрогена наблюдается бурный рост нейритов. (*Источник:* [*Toran-Allerand*, 1980].)

Работая в университете Рокфеллера, Элизабет Гулд, Кэтрин Вулли, Брюс Мак-Эвен и их коллеги сообщили об удивительном примере активационных эффектов эстрадиола. Они подсчитали дендритные шипики у нейронов в гиппокампе самки крысы и обнаружили, что число шипов значительно колебалось в течение пятидневного эстрального цикла. Плот-

ность шипов и уровень эстрадиола достигали своего максимума параллельно, и лечение инъекциями эстрадиола животных, у которых естественные уровни эстрадиола были низкими, также увеличивало количество шипов (рис. 17.20). Поскольку шипики являются основным местом расположения возбуждающих синапсов на дендритах (см. главу 2, том 1), это дает возможное объяснение тому факту, что возбудимость гиппокампа также, по-видимому, подчиняется эстральному циклу. Гиппокамп экспериментальных животных легче генерирует судороги, например при повышении уровня эстрогенов (рис. 17.21). Заметьте, что повышение уровней эстрадиола и прогестерона достигает максимума во время фазы проэструса (рис. 17.21, *а* и *б*), и в это время порог судорог является самым низким (рис. 17.21, *в*). Вулли и Мак-Эвен показали, что сам эстрадиол действительно вызывает повышение числа шипов, и когда нейроны гиппокампа наращивают больше шипов, они также наращивают возбуждающие синапсы.

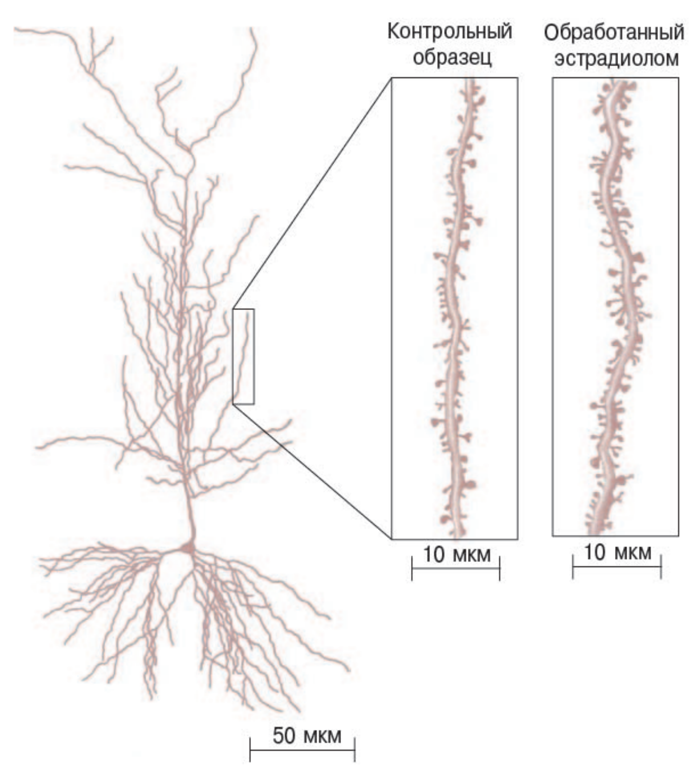


***Рис. 17.20.* Активационный эффект стероидных гормонов.** Обработка эстрадиолом вызывает увеличение числа дендритных шипов у нейронов гиппокампа. (*Источник:* адаптировано из [*Woolley* et al., 1997].)

Как эстрадиол увеличивает количество шипов гиппокампа и возбуждающих синапсов? Хотя еще не все детали этого механизма понятны, по всей видимости, эстрадиол многими способами повышает способность гиппокампа к синаптической пластичности. В присутствии эстрадиола постсинаптические реакции на глутамат шире, чем без него. Как мы увидим в главе 25, такие усиленные реакции на возбуждающие синапсы укрепляют синапсы. Эстрадиол также может изменять функцию гиппокампа, снижая синаптическое торможение. Эстрадиол заставляет некоторые тормозящие клетки вырабатывать меньше ГАМК, их нейромедиатора, и, следовательно, делает синаптическое ингибирование менее эффективным. Меньшее торможение усиливает нейронную активность, дополняя эффект эстрадиола на возбуждающие синапсы. Когда части пазла сложены вместе, оказывается, что эстрадиол подавляет в гиппокампе менее эффективные ингибирующие синапсы и усиливает возбуждающие синапсы, тем самым вызывая увеличение числа шипиков на отростках пирамидальных клеток.

У крыс гиппокамп особенно важен для пространственной памяти и навигационных навыков, и некоторые исследования показывают, что эстрадиол усиливает формирование таких форм памяти. В этих экспериментах крыс обучали бегать по лабиринту или запоминать объекты и места. Эстрадиол, введенный незадолго до или после обучения, повышал эффективность выполнения этих задач, когда они выполнялись сразу через несколько часов после этого, в качестве проверки памяти. Интересно обратить внимание на то, что преимущества памяти, связанные с эстрадиолом, исчезали, если его вводили через два часа после тренировки. Очевидно, эстрогены могут усиливать память, но они должны присутствовать во временн*о*м отрезке, близком к опыту обучения.

Вулли отмечает, что пик числа шипиков у нейронов гиппокампа совпадает с пиком фертильности крыс. На протяжении этого периода самка активно ищет партнеров, что может потребовать повышенных пространственных навыков, которые могут появиться с более возбудимым, наполненным НМДА-рецепторами гиппокампом. Таким образом, мозг самки крысы может тонко настраиваться на пятидневный цикл, соответствуя меняющимся репродуктивным потребностям.

Исследования показали, что эстрадиол защищает нейроны, которые могут помочь в борьбе с болезнями. В культурах нейронов клетки с большей вероятностью переживут гипоксию, окислительный стресс и воздействие различных нейротоксичных агентов, если подвергаются воздействию эстрадиола. Клинически эстроген, похоже, сводит к минимуму или задерживает повреждение нервной системы в различных ситуациях. Например, он может защитить от инсульта людей, хотя механизм этого эффекта неясен. Эти исследования могут быть связаны с находкой, что тамоксифен –

антагонист рецепторов эстрогена, часто используемый для лечения рака груди, связан с возрастающим риском инсульта у женщин.

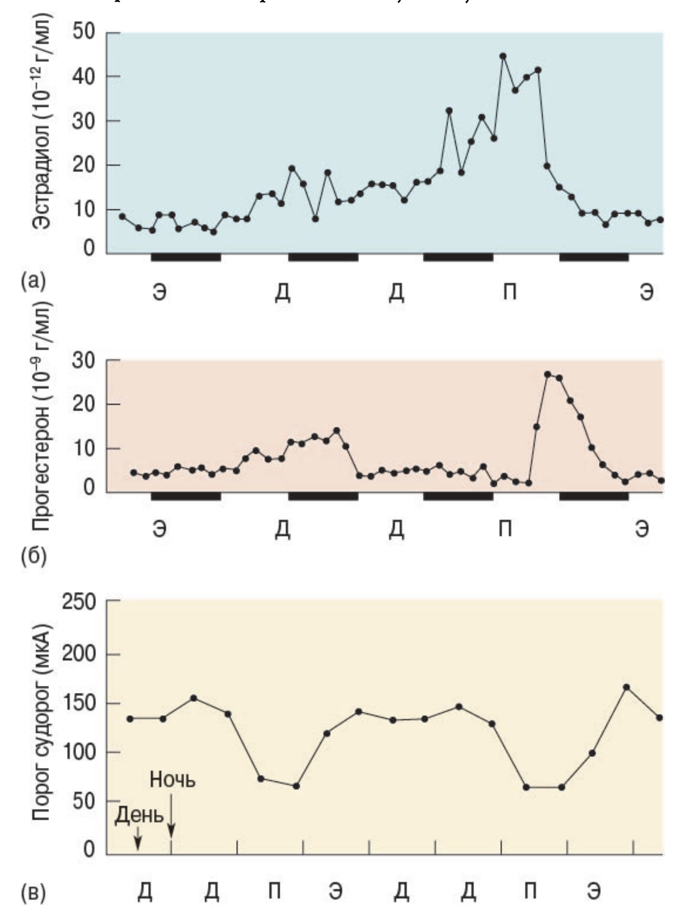


***Рис. 17.21.* Колебания уровней гормонов во время эстрального цикла и порога судорог в гиппокампе.** Циркулирующие уровни (а) эстрадиола и (б) прогестерона изменяются во время эстрального цикла. Пик уровней обоих гормонов во время фазы проэструса. (в) Порог (в понятиях стимулирующего тока) возникновения судорог в гиппокампе самки крысы изменяется в зависимости от эстрального цикла и является самым низким во время фазы проэструса. Фазами эстрального цикла являются Д (диэструс); П (проэструс); Э (эструс). (*Источники:* фрагменты (а) и (б) — [*Smith* et al., 1975], часть (в) — [*Terasawa* et al., 1968]

Эстроген-заместительная терапия, по всей видимости, помогает в лечении некоторых неврологических расстройств. Исследователи отметили, что повышенный уровень половых гормонов во время беременности связан со снижением опасности развития рассеянного склероза, и есть

некоторые доказательства того, что эстроген может помочь женщинам, страдающим рассеянным склерозом. Также оказывается, что эстроген-заместительная терапия может отсрочить начало болезни Альцгеймера и уменьшить тремор при болезни Паркинсона. Действие эстрогенов при этих заболеваниях было трудно уточнить, отчасти потому, что различные типы клеток экспрессируют рецепторы эстрогена. На самом деле последние данные свидетельствуют о том, что преимущества эстрогена могут исходить из влияния на астроциты и нейроны.

Сексуальная ориентация

По оценкам, около 3–10% жителей США являются гомосексуалистами. Можно ли сказать по различиям в поведении между, например, мужчинами-гомосексуалистами и мужчинами-гетеросексуалами, что у них разная анатомия или физиология мозга? Существует ли биологическая основа у сексуальной ориентации? В некотором смысле это должно быть правдой, если мы считаем, что все поведение основано на активности мозга. Однако нет никаких доказательств того, что сексуальная ориентация связана с активационными эффектами гормонов у взрослых. Например, введение андрогенов или эстрогенов взрослым, как и удаление гонад, не влияет на сексуальную ориентацию. Возможно, как вариант, гомосексуальный и гетеросексуальный мозг структурно отличаются друг от друга благодаря организационным эффектам.

Ранее мы увидели, что у животных есть половые различия в переднем гипоталамусе. У крыс СДЯ (сексуально-диморфное ядро) в преоптической области переднего гипоталамуса значительно больше у мужчин, чем у женщин. После хирургического повреждения этой области мозга самцов крыс они проводили больше времени с сексуально активными самцами, чем с сексуально восприимчивыми самками, что было прямо противоположно их предпочтению перед операцией. Еще одно наводящее на размышление доказательство было получено из исследований большерогих баранов Скалистых гор, у которых, по оценке, около 8% популяции самцов больше предпочитают других самцов, чем самок. Обнаружено, что СДЯ у баранов, ориентированных на самцов, примерно в два раза меньше, чем у баранов, ориентированных на самок. Таким образом, оказывается, что размер ядер гипоталамуса у некоторых животных коррелирует с их сексуальными предпочтениями. К сожалению, причинно-следственная связь между размером СДЯ и сексуальной ориентацией не выяснена.

У людей ядро INAH-3 (одно из интерстициальных ядер переднего гипоталамуса) примерно в два раза больше у мужчин, чем у женщин, – разница, которая может быть связана с сексуально диморфным поведением. Некоторые исследования INAH допускают, что между гомосексуальным и гете-

росексуальным мозгом существуют различия, которые могут быть связаны с сексуальной ориентацией. Саймон Левай, работавший позже в Институте Солка, обнаружил, что INAH-3 у мужчин-геев составляют лишь половину размера ядра у гетеросексуальных мужчин (рис. 17.22).

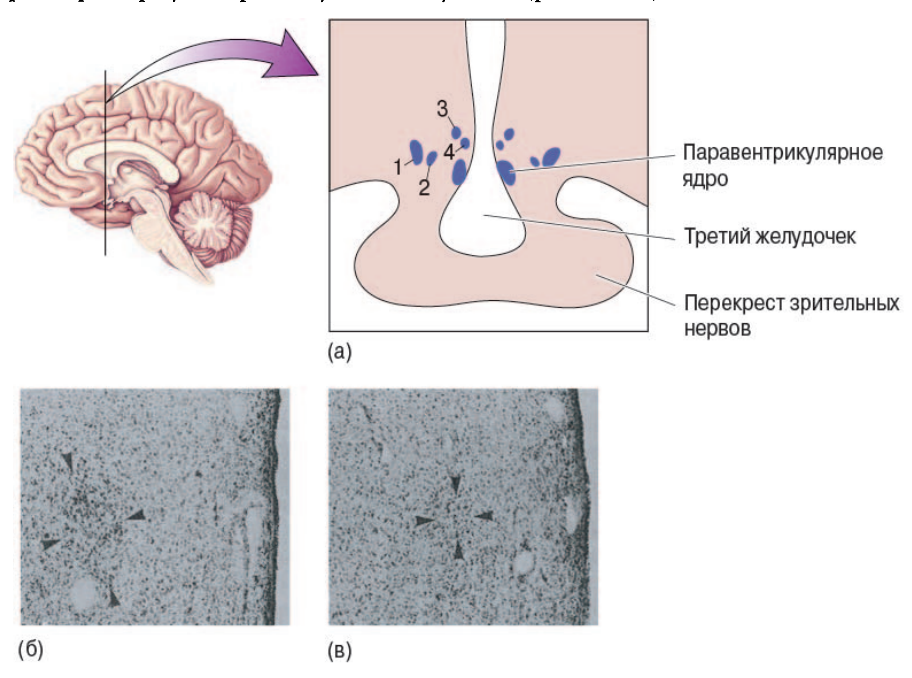


Рис. 17.22. **Местоположение и размер INAH-3.** (а) Расположение четырех ядер INAH в гипоталамусе. На микрографиях стрелки указывают на INAH-3 у (б) гетеросексуального мужчины и (в) гомосексуалиста. У гомосексуалистов ядро меньше и клетки более разбросаны. (*Источник:* микрофотографии взяты из [*LeVay*, 1991, p. 1035])

Другими словами, INAH-3 у гомосексуальных мужчин равен по размеру женскому. Хотя это открытие может указывать на биологическую основу гомосексуализма, трудно интерпретировать его с точки зрения сложного человеческого поведения. Более того, не все последующие исследования подтвердили корреляцию между размером INAH-3 и сексуальной ориентацией.

Другие исследования обнаружили, что передняя комиссура и супрахиазматическое ядро больше у мужчин-гомосексуалистов, чем у мужчин-гетеросексуалов. Одно исследование показало, что опорное ядро краевой полоски больше у мужчин, чем у женщин, и что транссексуалы, которые изменили пол с мужского на женский, имеют ядро, сопоставимое по размеру с женским. В совокупности эти исследования намечают интригующее

предположение, что сложные аспекты сексуального поведения человека в конечном счете могут быть связаны с определенной организацией головного мозга. Однако вытекающие из этого трудности, связанные со сравнением мозга, а также с историей диморфизма мозга, требуют осторожности до тех пор, пока не будет достигнут научный консенсус.

РЕЗЮМЕ

Тема пола и мозга осложняется тонкостями биологического и культурного механизмов, определяющих половое поведение. Анатомические различия между нервными системами двух полов не сразу очевидны, особенно у людей, и в действительности большинство форм человеческого поведения не бывает чисто мужским или женским. Не ясна адаптивная цель, которую преследуют те небольшие различия в мозге, имеющиеся у разных полов. И ни в каком смысле нейробиологическая основа половых различий не является объяснением когнитивного поведения.

Тем не менее главный биологический императив — репродукция — требует специального полового поведения, по крайней мере для спаривания и рождения детей. Для наиболее конкретных половых структур (например, мышц и двигательных нейронов, контролирующих пенис, или сенсорных волокон, иннервирующих клитор), довольно легко обнаружить некоторые задействованные периферийные и спинальные нейронные системы. Мощная роль половых гормонов в сексуальном развитии и поведении также ясна. Но более сложные аспекты сексуального поведения и систем мозга, которые их генерируют, все еще остаются загадкой.

Мы затронули лишь некоторые темы, связанные с изучением пола и мозга, но большинство главных вопросов ждут своего ответа. Научному исследованию пола долгое время мешало нежелание общества открыто говорить о предмете, и сексуальная политика все еще мутит воду в научной сфере. Но половое поведение является определяющей чертой человеческого существа, и понимание его нейронной основы является сложной, но требующей решения задачей.



Ключевые термины

Пол и гендер
гендерная идентичность
генотип
генетический пол
определяющий пол участок Y-хромосомы

Гормональный контроль пола
андрогены
эстрогены
лютеинизирующий гормон (ЛГ)
фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)
гонадотропины
гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ)
менструальный цикл
эстральный цикл

Нейронная основа полового поведения
полигиния
полиандрия
моногамия

Почему и чем различаются мужской и женский мозг
половой диморфизм
сексуально-диморфное ядро
интерстициальные ядра переднего гипоталамуса (INAH)
организационные эффекты
активационные эффекты
α-фетопротеин



Обзорные вопросы

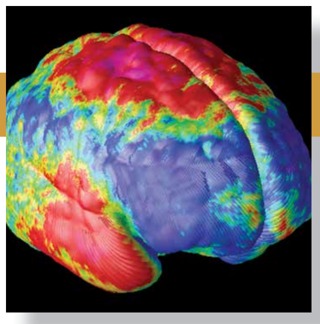
1. Представьте, что вас захватили инопланетяне, которые прилетели на Землю, чтобы узнать о людях. У всех инопланетян один пол, и им любопытно узнать о разделении полов у людей. Чтобы получить свободу, все, что вам нужно, — рассказать им, как с точностью можно отличить мужчин от женщин. Какие биологические и/или поведенческие тесты вы посоветуете им провести? Обязательно укажите все исключения, которые могут изменить показания тестов; вам нельзя разозлить инопланетян!
2. На рис. 17.18 отображено интересное, но непонятное наблюдение: в мозге крысы-матери в период лактации увеличивается участок соматосенсорной коры, представляющей кожу вокруг сосков. Порассуждайте о возможном механизме этого феномена. Назовите причину, по которой такая пластичность мозга является преимуществом.
3. Эстрадиол обычно считается женским половым гормоном, но также он также играет важную роль в раннем развитии мужского мозга. Объясните, как это происходит и почему женский мозг на той же стадии развития не затрагивается эстрадиолом аналогичным образом.
4. Где и как стероидные гормоны могут влиять на клеточном уровне на нейроны в мозге?
5. Какие данные подтверждают гипотезу о том, что половая дифференциация тела и мозга не полностью зависит от половых гормонов?
6. Предположим, что исследовательская группа сейчас заявила, что небольшое неизвестное ядро в стволе мозга, ядро X, является сексуально диморфным и участвующим в конкретном, "сугубо мужском" половом поведении. Обсудите виды доказательств, которые необходимы, чтобы принять утверждение о: а) наличии диморфизма; б) определении конкретно мужского поведения; и в) участии ядра X в этом половом поведении.



Дополнительная литература

1. Arnold A.P. 2004. Sex chromosomes and brain gender. *Nature Reviews Neuroscience* 5: 701–708.
2. Bartels A., Zeki S. 2004. The neural correlates of maternal and romantic love. *Neuroimage* 21: 1155–1166.
3. Colapinto J. 2001. *As Nature Made Him: The Boy Who Was Raised as a Girl.* New York: Harper Collins.
4. De Boer A., van Buel E.M., ter Horst G.J. 2012. Love is more than just a kiss: a neurobiological perspective on love and affection. *Neuroscience* 201: 114–124.
5. Hines M. 2011. Gender development and the human brain. *Annual Review of Neuroscience* 34: 69–88.
6. Pfaus J.G. 2009. Pathways of sexual desire. *Journal of Sexual Medicine* 6: 1506–1533.
7. Valente S.M., LeVay S. 2003. *Human Sexuality.* Sunderland, MA: Sinauer.
8. Wooley C.S. 2007. Acute effects of estrogen on neuronal physiology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 47: 657–680.
9. Wu M.V., Shah N.M. 2011. Control of masculinization of the brain and behavior. *Current Opinion in Neurobiology* 21: 116–123.
10. Young K.A., Gobrogge K.L., Liu Y., Wang Z. 2011. The neurobiology of pair bonding: insights from a socially monogamous rodent. *Frontiers in Neuroendocrinology* 32: 53–69, 579–614.

ГЛАВА 18



Мозговые механизмы эмоций



В этой главе…

ВВЕДЕНИЕ

Чтобы оценить важность эмоций, просто представьте свою жизнь без них. Без ежедневных взлетов и падений, которые все мы переживаем, жизнь, скорее всего, будет казаться большой ровной пустыней бытия без особого значения. Эмоциональные переживания составляют бóльшую часть человеческого бытия. В книгах и фильмах инопланетяне и роботы бывают похожими на людей, но, как правило, кажутся бесчеловечными только потому, что не проявляют эмоций.

Аффективная нейронаука представляет собой изучение нейронной основы эмоций и настроения. В этой главе мы исследуем эмоции. Аффективные расстройства, известные также как расстройства настроения, мы обсудим в главе 22. Возможно, вы захотите спросить, как можно изучать что-то столь эфемерное, как чьи-то чувства. В отличие от них, при изучении сенсорной системы вы можете предоставить стимул и искать нейроны, которые реагируют на него. Вы можете манипулировать стимулом, чтобы определить его характеристики (интенсивность света, частоту звука и т.д.), которые лучше всего вызывают реакцию. Однако изучать эмоции у животных, которые не могут рассказать нам о своих субъективных чувствах, не так-то просто. То, что мы наблюдаем, — это поведение, являющееся, предположительно, выражением внутренних эмоций. Мы должны быть осторожными в различении эмоциональных *переживаний* (чувств) и эмоциональных *проявлений*. То, что мы знаем о мозговых механизмах эмоций, было получено из синтеза исследований животных и человека. У животных активность мозга и влияние его поражений на поведение были описаны и интерпретированы в контексте эмоций, хотя мы не можем определить чувства животных. Исследования у людей были направлены на понимание активности мозга, связанной с эмоциональными переживаниями и определением эмоций у других.

Мы еще не достигли той стадии, когда можно было бы создать карту эмоциональной системы точно так же, как сенсорной. Мы увидим, что первые идеи о единой эмоциональной системе или множестве систем, связанных с областями мозга, отвечающими за конкретные эмоции, были заменены теориями, в которых эмоции основываются на широко разветвленных сетях мозговой активности.

ПЕРВЫЕ ТЕОРИИ ЭМОЦИЙ

Эмоции — любовь, ненависть, радость, печаль, страх, беспокойство и т.п. — это ощущения, которые время от времени все мы переживаем. Но что конкретно определяет эти чувства? Являются ли они сенсорными сигналами,

приходящими из нашего тела, диффузными моделями активности нашей коры или чем-то еще?

В XIX веке несколько высокоуважаемых ученых, включая Дарвина и Фрейда, изучали роль мозга в проявлении эмоций (рис. 18.1). Эти первые исследования были основаны на тщательном изучении эмоциональных проявлений у животных и людей, а также на эмоциональных переживаниях у людей.

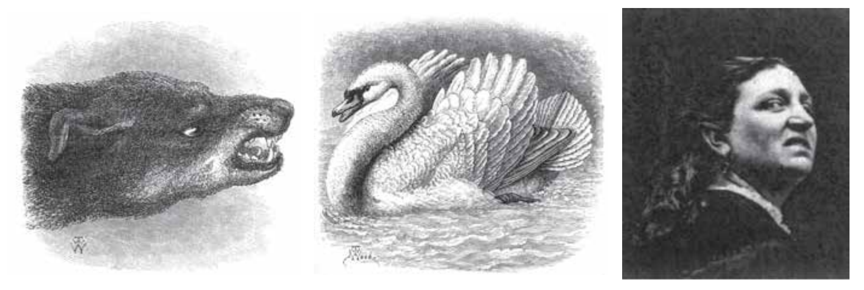


***Рис. 18.1.* Выражения гнева у животных и людей.** Это рисунки из книги Дарвина “Проявление эмоций у людей и животных”; они были использованы для подтверждения его догадки о существовании базовых универсальных эмоций. Дарвин предпринял одно из первых обширных исследований эмоциональных проявлений. (*Источник:* воспроизводится с разрешения [*John van Wyhe*, ed. 2002]. The Complete Work of Charles Darwin Online, `http://darwin-online.org.uk/`)

Сейчас многим людям это может показаться обычным делом, но Дарвин сделал важные наблюдения, касательно того, что люди, принадлежащие разным культурам, испытывают одинаковые эмоции, и что животные, похоже, проявляют некоторые из эмоций, что свойственны людям. Позже, в XIX и XX веках, ученые разработали теории физиологической основы эмоций и отношений между выражением и переживанием эмоций.

Теория Джеймса–Ланге

Одна из первых четко сформулированных теорий эмоций была предложена в 1884 г. известным американским психологом и философом Уильямом Джеймсом. Сходные идеи были представлены и датским психологом Карлом Ланге. Эта теория, общеизвестная как **теория эмоций Джеймса–Ланге,** утверждала, что мы переживаем эмоции *как реакцию* на физиологические изменения в своем теле. Чтобы понять, почему многие современники Джеймса и Ланге считали эту идею парадоксальной, рассмотрим пример.

Предположим, что однажды утром вы проснулись и обнаружили враждебного вида паука, висящего на паутине над вашей кроватью. Если вы, как и многие люди, страдаете арахнофобией, то можете испытать реакцию “бей или беги”, которая включает изменения сердечного ритма, мы-

шечного тонуса и дыхательной функции (см. главу 15). Согласно теории Джеймса–Ланге, ваша визуальная система отправляет изображение паука в ваш мозг, и в ответ на это мозг дает команды соматической и вегетативной нервным системам, которые, в свою очередь, изменяют функцию мышц и органов. Эти реакции тела следуют непосредственно за сенсорным стимулом без какой-либо эмоциональной составляющей. Эмоция, которую вы испытываете, состоит из ваших чувств, являющихся результатом изменений в теле. Другими словами, вместо того, чтобы выпрыгнуть из постели, из-за реакции страха, вы на самом деле чувствуете, что вам страшно, потому что осознаете свое быстро бьющееся сердце и напряженные мышцы. Сегодня многие воспринимают эту идею как ошибочную, как когда-то она казалась ошибочной и многим современникам Джеймса и Ланге. До того как была предложена эта теория, общепринятая концепция заключалась в том, что эмоцию вызывает ситуация, а изменения в теле происходят в ответ на эмоцию: вам становится страшно, когда вы видите паука, а затем ваше тело реагирует. Теория Джеймса–Ланге — полная противоположность этому.

Рассмотрим один из мысленных экспериментов, предложенных Джеймсом. Представьте, что вас трясет от гнева из-за чего-то, что только что произошло. Попытайтесь избавиться от всех физиологических изменений, связанных с эмоцией. Ваше стучащее сердце успокаивается, ваши напряженные мышцы расслабляются, а горящее лицо остывает. Как сказал Джеймс, трудно представить себе гнев при отсутствии любой из этих физиологических реакций.

Даже если то, что эмоции следуют за физиологическими изменениями в теле, является правдой, это еще не значит, что эмоции нельзя переживать без очевидных физиологических признаков (пункт, который признают даже Джеймс и Ланге). Но для сильных эмоций, связанных обычно с физиологическими изменениями, теория Джеймса–Ланге говорит, что скорее телесные изменения вызывают эмоции, а не наоборот.

Теория Кэннона–Барда

Хотя теория Джеймса–Ланге обрела популярность в начале XX века, вскоре она подверглась нападкам. В 1927 г. американский физиолог Уолтер Кэннон опубликовал статью, которая содержала несколько веских критических замечаний, касающихся теории Джеймса–Ланге, и предлагала новую концепцию. Теория Кэннона была модифицирована Филиппом Бардом и стала известна как **теория эмоций Кэннона–Барда**. Она заявляла, что эмоциональное переживание может иметь место независимо от эмоционального проявления.

Один из аргументов Кэннона против теории Джеймса–Ланге состоял в том, что мы можем испытывать эмоции, даже если физиологические из-

менения не ощущаются. Чтобы обосновать это утверждение, он предложил примеры животных, которым пересекали спинной мозг. Такая операция лишала тело ощущений ниже уровня пересечения, но, оказывается, не устраняла эмоций. Насколько это было возможно, сохранив мышечный контроль только за верхней частью тела или головы, животные все же проявляли признаки переживаемых эмоций. Кэннон упоминал аналогичный случай с человеком, у которого был разрыв спинного мозга, но не наблюдалось ослабления эмоций. Если эмоциональные переживания возникают, когда мозг ощущает физиологические изменения в теле, как предполагала теория Джеймса–Ланге, тогда лишение ощущений также должно устранять эмоции, но, похоже, это не так.

Второе наблюдение Кэннона, которое оказалось несовместимым с теорией Джеймса–Ланге – это отсутствие стойкой корреляции между переживанием эмоции и физиологическим состоянием тела. Например, страх сопровождается повышением частоты сердечных сокращений, угнетением пищеварения и усилением потоотделения. Однако такие же физиологические изменения сопровождают и другие эмоции, например гнев, и даже не связанные с эмоциями болезненные состояния, например простуду. Как страх может быть следствием физиологических изменений, если такие же изменения связаны с состояниями, не похожими на страх?

Новая теория Кэннона была сконцентрирована вокруг идеи, что особую роль в эмоциональных ощущениях играет таламус. Теория выдвинула предположение, что сенсорный сигнал воспринимается корой головного мозга, которая, в свою очередь, активирует определенные изменения в теле. Но, согласно Кэннону, этот нервная петля стимул – реакция лишена эмоций. Эмоции генерируются, когда сигналы достигают таламуса, приходя либо непосредственно из сенсорных рецепторов, либо нисходящим корковым сигналом. Другими словами, характер эмоции определяется моделью активации таламуса, независимо от физиологической реакции на сенсорный сигнал. Пример может прояснить разницу между этой теорией и теорией Джеймса–Ланге. Согласно Джеймсу и Ланге вам грустно, когда вы чувствуете, что плачете; если вы сможете предотвратить плач, печаль тоже должна пройти. Согласно теории Кэннона вам не нужно плакать, чтобы чувствовать грусть; просто должна быть соответствующая активация вашего таламуса в ответ на ситуацию. Теории эмоций Джеймса–Ланге и Кэннона–Барда сравниваются на рис. 18.2.

Многие теории эмоций были представлены с момента выхода теорий Джеймса–Ланге и Кэннона–Барда. Последующие работы показали, что каждая из прежних теорий имеет свои преимущества и недостатки. Например, вопреки утверждениям Кэннона, было показано, что страх и гнев связаны с разными физиологическими реакциями, хотя оба активируют

симпатический отдел вегетативной нервной системы (ВНС). Хотя это не доказывает, что данные эмоции возникают в результате разных физиологических реакций, по крайней мере ясно, что эти реакции разные (врезка 18.1). Исследования также показали, что до некоторой степени мы можем осознавать вегетативные функции нашего тела (так называемое *интероцептивное осознание*), что является ключевым компонентом теории Джеймса–Ланге. Например, люди, как было доказано, способны управлять частотой своего сердцебиения, и в определенных областях мозга обнаружена повышенная активность, когда выполняется эта задача.

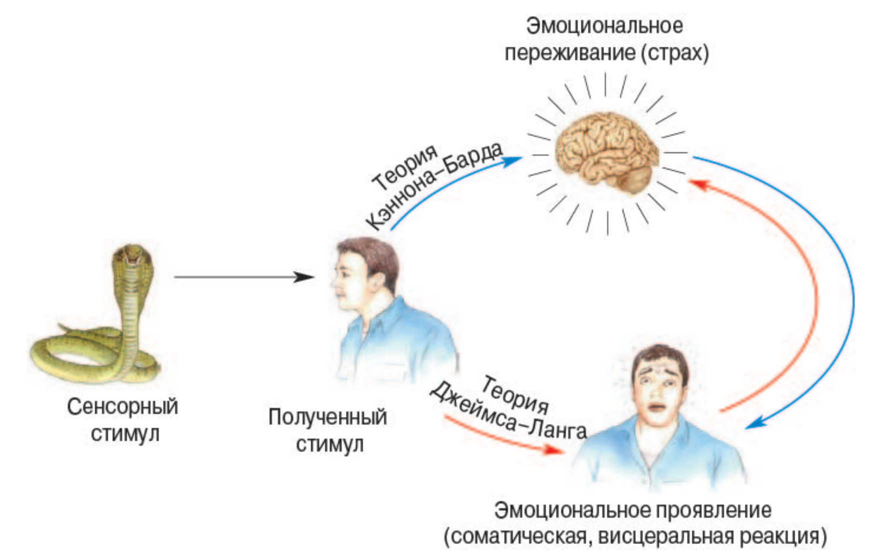


***Рис. 18.2.* Сравнение теорий эмоций Джеймса–Ланге и Кэннона–Барда.** Согласно теории Джеймса–Ланге (красные стрелки) человек воспринимает опасное животное и реагирует. Когда он ощущает реакцию своего организма на ситуацию, он начинает бояться. Согласно теории Кэннона–Барда (синие стрелки) угрожающий стимул сначала вызывает чувство страха, затем следует реакция человека

Еще одна интересная проблема, связанная с теорией Кэннона–Барда, которую продемонстрировали последние исследования, заключается в том, что на эмоции иногда влияет повреждение спинного мозга. Исследование одного взрослого мужчины с травмами позвоночника показало корреляцию между степенью сенсорной потери и отмеченным снижением эмоционального переживания, хотя другие исследования людей с травмами позвоночника не всегда выявляли подобную корреляцию. Вскоре мы рассмотрим более поздние теории эмоций в контексте экспериментальных результатов, предполагающих, что в переживании и выражении эмоций участвуют структуры мозга.

Влияние бессознательной эмоции

Хотя выводы могут казаться нелогичными, некоторые исследования показывают, что сенсорный входящий сигнал может оказывать эмоциональное воздействие на мозг без осознания нами стимула. Несколько связанных с этой проблемой экспериментов были проведены Арне Охманом, Рэем Доланом и их коллегами из Швеции и Англии. Они первыми продемонстрировали, что, если субъектам на короткое время показать освещенное изображение злого лица и быстро заменить его освещенным на короткое время изображением лица без выражения, испытуемые сообщают, что видели только бесстрастное лицо. Считается, что сердитое лицо "маскируется" восприятием, а бесстрастное лицо является маскирующим стимулом.

В одном эксперименте испытуемым показывали разные лица без маскирующего стимула, и каждый раз, когда им показывали злое лицо, субъект получал небольшой электрический разряд по пальцу. После аверсивного обучения, подобного этому, у субъектов появлялось изменение вегетативной активности, например повышение проводимости кожи (потные ладони), когда они снова видели злые лица. Исследователей интересовало, что произойдет, если злые лица периодически показывать субъектам после тренировки, но маскирующий стимул ввести снова. На удивление, когда субъектам показывали злые лица, у них появлялась вегетативная реакция (повышенная проводимость кожи), даже если они не осознавали, что видели их. Эти результаты говорят о том, что субъекты реагируют на злые выражения при аверсивных стимулах, даже если они вообще не осознают, что видят лица. На этом наблюдении основано понятие **бессознательной эмоции**.

Во втором эксперименте испытуемым были показаны злые лица в присутствии или отсутствии громкого неприятного звука (рис. 18.3). Как и ранее, субъекты не воспринимали злые лица, когда за ними следовал маскирующий стимул. Тем не менее проводимость кожи показала, что субъекты реагировали на злые лица, которые те были показаны вместе со звуком. Кроме того, были использованы изображения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для записи активности мозга во время демонстрации фотографий. Изображения мозга показали, что злые лица, воспринимаемые как неприятные стимулы, вызывали повышение активности в определенном месте головного мозга — миндалине. Более подробно мы рассмотрим миндалину позже в этой главе. На данный момент важно запомнить, что измерение как вегетативных реакций, так и активности миндалины, коррелируется с показом гневных лиц, неприятно обусловленных, несмотря на то, что лица не воспринимаются.



Врезка 18.1. Это интересно

“Бабочки в животе”

Человеческий язык обладает выразительными средствами описания эмоционального переживания. Если кто-то колеблется перед банджи-джампингом с высокого моста, мы описываем его страх, говоря, что у него “холодные ноги”. На другом конце температурного спектра расположен человек, который легко выходит из себя и называется “горячей головой”. Вы нервничаете перед первым свиданием? Наверное, вы ощущаете “бабочки в животе”. Эти средства описания забавны, но имеют ли они хоть какое-то отношение к физиологическому переживанию эмоций?

Любопытное исследование, проведенное учеными из университета Аалто в Финляндии, показало, что основные и некоторые другие эмоции действительно могут быть связаны с уникальными картами сенсорных изменений, широко представленных во всем теле. Этот вывод был сделан на основе онлайн-тестирования более 700 человек из Финляндии, Швеции и Тайваня. Чтобы определить, какие части тела ощущались затронутыми эмоциями, экспериментаторы просили участников раскрасить карту тела, используя теплые тона там, где они чувствовали, что эмоция делает тело более активным, и прохладные там, где тело было менее активным. Эмоциональные карты составлялись в ответ на воздействия различных стимулов, включая эмоциональные слова, изображения лицевых выражений эмоций, эмоциональные переживания в коротких случаях и эмоциональные сцены в фильмах. Расчет был на то, что, изучение представителей разных культур и языков, даст возможность создать карту универсальных эмоциональных переживаний, а не культурных стереотипов.

На рисунке показаны карты предполагаемой активности тела, составленные по средним показателям многих наблюдателей. Красный и желтый обозначают повышение активности, а синий — понижение активности относительно нейтрального (черный цвет) состояния. Некоторые черты, такие как учащенное сердцебиение и ускоренное дыхание, были общими для многих эмоций. Другие характеристики были более уникальными. Радость была необычна тем, что весь организм проявлял повышенную активность, а печаль была уникальна в снижении активности в конечностях. Карта отвращения содержала странное повышение активности вокруг пищеварительного тракта и в горле. Что представляют собой эти раскрашенные карты? Мы можем только догадываться, но, возможно, они связаны с паттернами ощущений и активацией вегетативной нервной системы. Явно нужно быть осторожным с толкованием карт, но подкупает тот факт, что карты разных эмоций отличаются, и это в той или иной степени справедливо и для эмоций, которые не считаются “базовыми”. Также интересным является вывод, что карты эмоций сходны в разных культурах. Даже если мы не можем сделать снимок бабочек в животе, эти результаты согласуются с идеей Дарвина о том, что по крайней мере некоторые эмоции являются уникальными переживаниями, универсальными для всех культур.

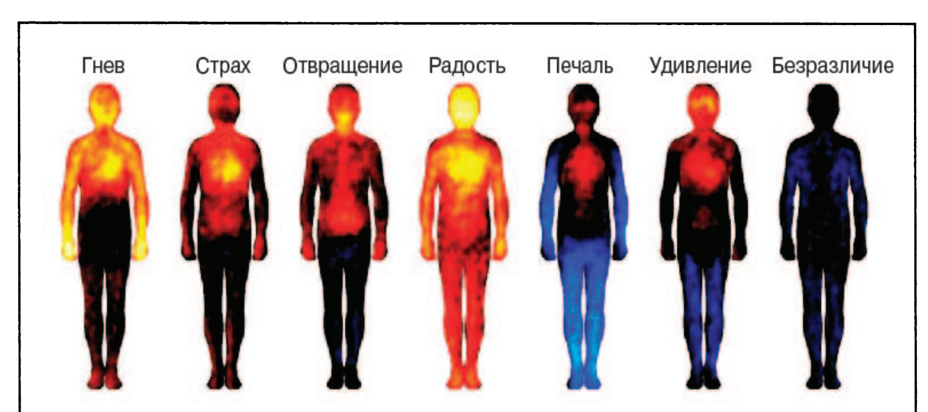


Рис. А. Раскрашенные карты шести основных эмоций. Оценки диапазона активности тела варьируют от низких (синий) до высоких (желтый). (*Источник:* адаптировано из [Nummenmaa L., Glerean E., Hari R., Hietanen JK. 2014. *Bodily maps of emotions. Proceedings of the National Academy of Science* 111: 646–651, fig. 1])

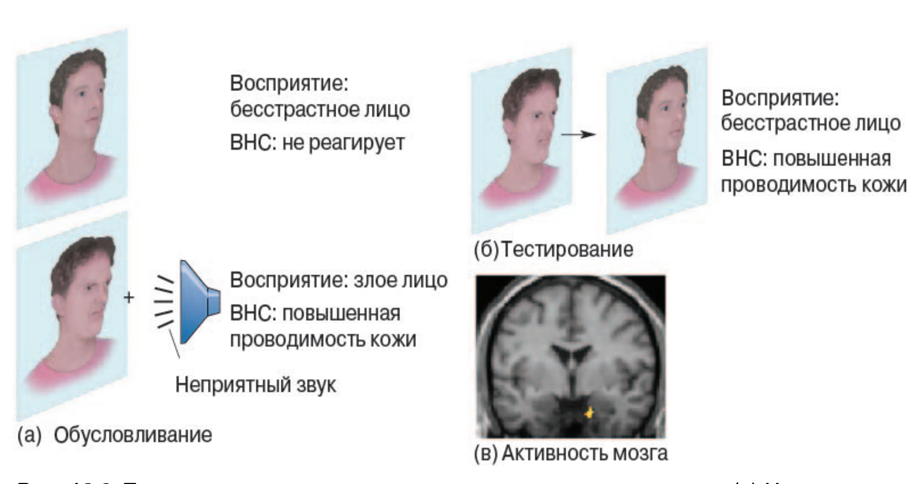


Рис. 18.3. **Бессознательная эмоциональная деятельность мозга.** (а) Человеческие субъекты изучались при воздействии фотографий лиц без выражения и сердитых лиц. Субъекты реагировали на сердитое лицо в сочетании с громким неприятным звуком путем повышения активности вегетативной нервной системы (ВНС) — увеличением кожной проводимости. (б) На этапе тестирования сердитое лицо показывалось быстро и сразу заменялось лицом без выражения. Субъекты сообщали, что видели только бесстрастное лицо, но повышенная проводимость кожи у них все же была. (в) Несмотря на тот факт, что гневное лицо не воспринималось на этапе тестирования, активация миндалины (красный и желтый) происходила только тогда, когда злобное лицо предшествовало маскирующему стимулу. (*Источник:* [*Morris*, *Ohman* and *Dolan*, 1998])

Если сенсорные сигналы могут эмоционально влиять на мозг без нашего осознания, это, по-видимому, исключает теории эмоций, в которых эмоциональное переживание является предпосылкой для эмоционального выражения. Но даже при таком выводе существует много возможных способов обработки мозгом эмоциональной информации. Теперь мы перейдем к путям в мозге, которые связывают ощущения (входные сигналы) с поведенческими реакциями (выходными сигналами), характеризующими эмоциональное переживание. В оставшейся части этой главы мы покажем, что разные эмоции могут быть связаны с разными нейронными цепями, но некоторые части мозга играют важную роль во многих эмоциях.

ЛИМБИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

В предыдущих главах мы обсуждали, как сенсорная информация от периферических рецепторов передается в неокортекс четко обозначенными, определенными анатомически путями. Части пути в своей совокупности составляют *системы*. Например, нейроны, расположенные в сетчатке, латеральном коленчатом ядре и полосатом теле коры работают вместе, обслуживая зрение, поэтому мы говорим, что они являются частью зрительной системы. Существует ли подобная система, которая обрабатывала бы переживание эмоций? Начиная с 1930 г., ряд ученых утверждает, что она существует и называется лимбической системой. Вскоре мы увидим трудности, связанные с попыткой определить единую систему эмоций. Но вначале давайте рассмотрим историю понятия лимбической системы.

Лимбическая доля Брока

В опубликованной в 1878 г. статье французский невролог Поль Брока указал на то, что на медиальной поверхности головного мозга всех млекопитающих расположена группа корковых зон, которые отчетливо отличаются от окружающей коры. Брока назвал это собрание корковых зон **лимбической долей**, используя латинское слово “граница” (*limbus*), потому что они образуют кольцо или границу вокруг ствола мозга (рис. 18.4). В соответствии с этим определением лимбическая доля состоит из коры головного мозга, расположенной вокруг мозолистого тела (в основном поясной извилины), коры медиальной поверхности височной доли и гиппокампа. Брока не писал о важности этих структур для эмоций, и на протяжении некоторого времени считалось, что они главным образом задействованы в обонянии. Однако слово *лимбический*, а также структуры в лимбической доле Броки впоследствии стали тесно ассоциироваться с эмоциями.

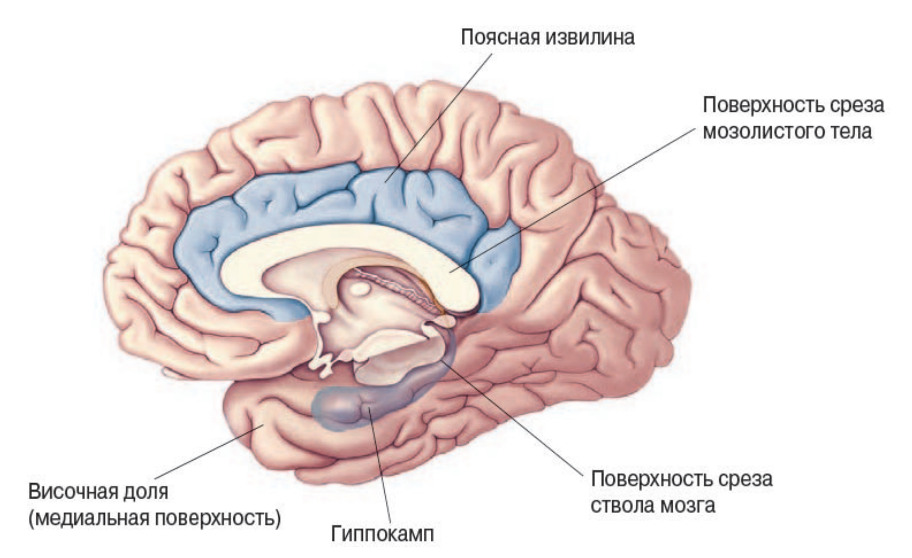


***Рис. 18.4.* Лимбическая доля.** Брока определил лимбическую долю как структуры на медиальных стенках головного мозга, которые образуют кольцо вокруг ствола мозга и мозолистого тела. Основными структурами лимбической доли, которые обозначены здесь, являются поясная извилина, медиальная височная кора и гиппокамп. Ствол мозга на рисунке удален, чтобы сделать медиальную поверхность височной доли видимой

Круг Пейпеца

К 1930-х гг. появились свидетельства в пользу того, что ряд лимбических структур принимает участие в эмоциях. Проанализировав предыдущую работу Кэннона, Барда и других ученых, американский невролог Джеймс Пейпец предположил, что существует "система эмоций", расположенная на медиальной стенке мозга, которая связывает кору с гипоталамусом. На рис. 18.5 показана группа структур, которую стали называть **кругом Пейпеца**. Каждая из них связана с остальными посредством крупных трактов волокон.

Пейпец, как и многие ученые сегодня, считал, что кора решающим образом участвует в переживании эмоции. Иногда после повреждения некоторых кортикальных зон происходят глубокие изменения в эмоциональном выражении с небольшими изменениями в восприятии или интеллекте (врезка 18.2). Кроме того, опухоли, расположенные в непосредственной близости к поясной коре, были связаны с определенными эмоциональными расстройствами, включая страх, раздражительность и депрессию. Пейпец предположил, что активность, вызываемая в других зонах новой коры проекциями из поясной коры, добавляет нашим переживаниям "эмоциональную окраску".

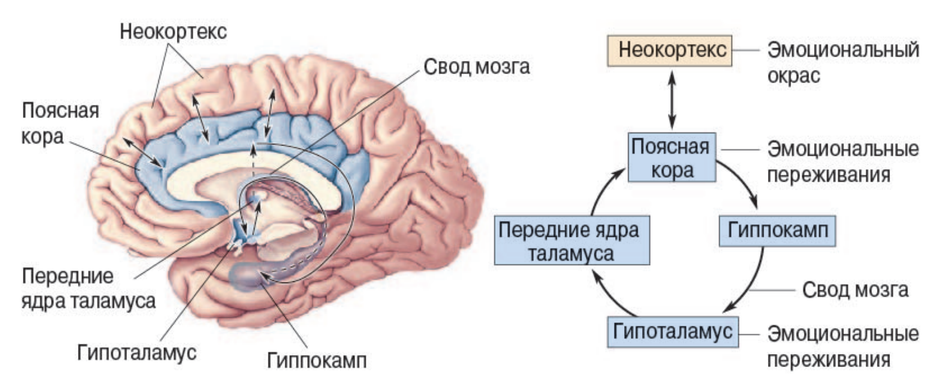


Рис. 18.5. **Круг Пейпеца.** Пейпец считал, что переживание эмоций определяется активностью поясной коры головного мозга и более опосредованно другими областями коры. Эмоциональное выражение, как полагали, управляется гипоталамусом. Поясная кора проецирует аксоны в гиппокамп, а гиппокамп образует проекции в гипоталамус в виде пучка аксонов, называемых сводом. Гипоталамическое влияние достигает коры, переключаясь в передних ядрах таламуса

В главе 15 мы видели, что гипоталамус интегрирует действия ВНС. В круге Пейпеца гипоталамус управляет поведенческими проявлениями эмоций. Гипоталамус и новая кора расположены таким образом, что могут влиять друг на друга, тем самым объединяя проявление и переживание эмоций. В круге Пейпеца поясная кора воздействует на гипоталамус через гиппокамп и свод (крупный пучок аксонов, выходящих из гиппокампа), тогда как гипоталамус влияет на поясную кору через передний таламус. Тот факт, что связь между корой и гипоталамусом двусторонняя, означает, что круг Пейпеца совместим с теориями эмоций и Джеймса–Ланге, и Кэннона–Барда.

Анатомические исследования показали, что компоненты круга Пейпеца, как он и указывал, взаимосвязаны, однако существовали только косвенные доказательства того, что каждый из них связан с эмоциями. Одна из причин, по которой Пейпец думал, что гиппокамп связан с эмоциями – это то, что на него влияет вирус, вызывающий бешенство. Маркером инфекции бешенства, помогающим в его диагностике, является наличие в нейронах аномальных цитоплазматических телец, особенно в гиппокампе. Поскольку бешенство характеризуется гиперэмоциональными реакциями, такими как чрезмерный страх и агрессивность, Пейпец предположил, что гиппокамп должен участвовать и в нормальных эмоциональных переживаниях. Хотя существует мало доказательств, связанных с ролью переднего таламуса, другие клинические отчеты установили, что поражение этой области приводит к очевидным эмоциональным нарушениям, таким как спонтанный смех и плач.



Врезка 18.2. Это интересно

Финеас Гейдж

Повреждение мозга иногда оказывает сильное воздействие на личность человека. Один из самых известных примеров — случай Финеаса Гейджа, произошедший 13 сентября 1848 г. во время закладки взрывного порошка в отверстие при подготовке к взрывным работам на участке строительства железной дороги в Вермонте Финеас сделал ошибку, отвлекшись от того, что он делал. Его трамбовочный лом врезался в камень, высек искру и вызвал взрыв. Последствия были описаны доктором Джоном Харлоу в 1848 г. в статье под названием "Прохождение железного стержня через голову". Когда заряд взорвался, он отправил метровый железный стержень весом 6 кг в голову Финеаса чуть ниже левого глаза. После прохода через левую лобную долю, стержень вышел из верхней части головы Гейджа.

Невероятно, но после того, как Гейджа внесли в повозку, запряженную быками, он сидел вертикально на протяжении поездки в близлежащий отель, и сам поднялся по длинной лестнице, чтобы войти внутрь. Свою первую встречу с Гейджем в отеле Харлоу прокомментировал так: "Представленная картина была поистине ужасной даже для привычного ко всему военного хирурга". Как вы можете себе представить, снаряд разрушил значительную часть черепа и левую лобную долю, и Гейдж потерял много крови. Отверстие в его голове было диаметром более 9 см. Харлоу смог засунуть на всю длину свой указательный палец в отверстие на макушке головы Гейджа, а также по направлению вверх в отверстие в его щеке. Харлоу закрыл рану, как мог. В течение следующих недель развилась сильная инфекция. Никто не удивился бы, если бы пострадавший умер. Но примерно через месяц после несчастного случая больной встал с постели и вышел в город.

Харлоу много лет переписывался с семьей Гейджа и в 1868 г. опубликовал вторую статью — "Восстановление после прохождения железного стержня через голову", описав жизнь Гейджа после аварии. После того как Гейдж оправился от раны, он казался нормальным, кроме одного: его личность радикально и полностью изменилась. Когда Гейдж попытался вернуться на свое старое место работы в качестве прораба-строителя, в компании обнаружили, что он сильно изменился в худшую сторону, и отказались взять его на работу. По словам Харлоу, до аварии Гейдж считался "самым работоспособным и умелым прорабом... Он обладал уравновешенным характером, вызывал симпатии у тех, кто его знал, был проницательным, умным, деловым человеком, очень настойчивым в выполнении всех запланированных операций". После аварии Харлоу описал его следующим образом:

> "Равновесие, или баланс, между, так сказать, его интеллектуальными способностями и животными наклонностями, кажется, был нарушен. Он резок, неучтив, порой использует грубую ненормативную лексику (которая не была ранее ему свойственна), почти не проявляет уважения к своим товарищам, нетерпелив, не прислушивается к советам, если они противоречат его желаниям, временами слишком упрям, капризен и непоследователен, разрабатывает множество планов будущих действий, которые не выполняет, заменяя их другими, еще более неосуществимыми... Его ха-

рактер настолько решительно изменился, что его друзья и знакомые сказали, что он «больше не Гейдж»".

Финеас прожил еще 12 лет; когда он умер, вскрытие не проводилось. Однако череп Гейджа и железный стержень сохранились в музее Медицинской школы в Гарварде. В 1994 г. Ханна и Антонио Дамасио вместе с их коллегами из Университета штата Айовы сделали новые измерения черепа с использованием современных методов томографии для оценки повреждения мозга Гейджа. Реконструкция пути прохождения железного стержня, сделанная ими, показана на рис. Б. Железный стержень сильно повредил кору головного мозга обоих полушарий, в частности лобные доли. Предположительно, это повреждение стало причиной эмоциональных вспышек у Гейджа и кардинально изменило его характер.

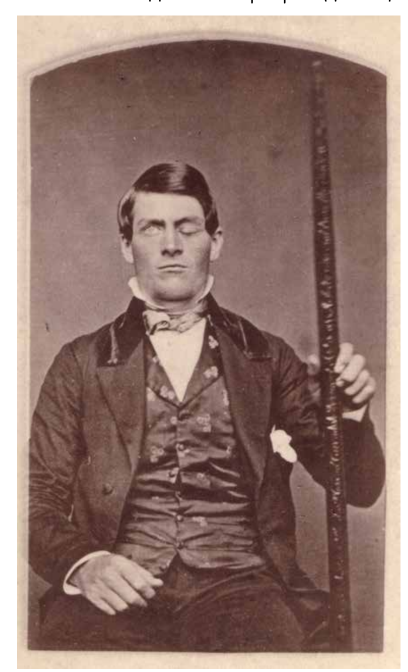


Рис. А. Финеас Гейдж и стержень, который прошел через его мозг. (*Источник:* Wikimedia)

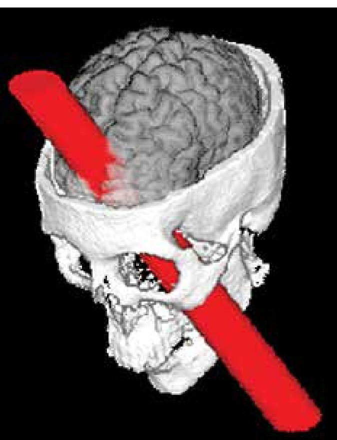


Рис. Б. Траектория прохождения железного стержня через череп Гейджа. (*Источник:* [*Damasio* et al.,1994, p. 1104])

Возможно, вы заметили корреляцию между элементами, составляющими круг Пейпеца, и лимбической долей Брока. Из-за их сходства группа структур круга Пейпеца часто называют **лимбической системой**, хотя анатомическое понятие Брока "лимбическая доля" первоначально не имело никакого отношения к эмоциям. Термин *лимбическая система* был популяризирован в 1952 г. американским психологом Полом Маклином. Согласно Маклину эволюция лимбической системы позволила животным переживать, выражать эмоции и освобождаться от стереотипного поведения, продиктованного их стволом мозга.

Трудности с определением единой системы эмоций

Мы определили группу взаимосвязанных анатомических структур, приблизительно опоясывающих мозговой ствол, как лимбическую систему. Экспериментальные исследования подтверждают гипотезу о том, что некоторые структуры в лимбической доле Брока и круге Папеса играют роль в эмоциях. С другой стороны, некоторые составляющие круга Папеса, такие как гиппокамп, более не считаются важными в выражении эмоций.

Критическим моментом представляется выбор концепции, что связано с определением эмоциональной системы. Исходя из разности эмоций и связанной с ними разной мозговой активности, которую мы переживаем, нет веской причины предполагать, что в этом задействована только одна, а не несколько систем. Наоборот, твердые доказательства указывают на то, что некоторые структуры, связанные с эмоциями, выполняют также и другие функции; в этом случае нет отношения "один к одному" между структурой и функцией. Хотя термин *лимбическая система* еще общеупотребим при обсуждении мозговых механизмов эмоций, становится все более очевидным, что не существует единой определенной системы эмоций.

ТЕОРИИ И НЕЙРОННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ЭМОЦИЙ

Ранние теории эмоций и последующие описания лимбической системы были построены на комбинации интроспекции и предположений, основанных главным образом на случаях черепно-мозговых травм и заболеваниях головного мозга: если повреждение мозговой структуры изменяет переживание или выражение эмоции, мы делаем вывод, что структура важна для нормальной эмоциональной функции. К несчастью, исследования болезни и последствий поражений не являются идеальными для выявления *нормальной* функции. Перед тем как перейти к подробностям экспериментов, исследующим нейронные механизмы эмоций, полезным может быть рассмотрение эмоций с широкой точки зрения.

Теория базовых эмоций

Если лимбическая система не является единой системой для переживания и выражения всех эмоций, как представляется на данный момент, еще одна возможность, которая может быть исследована, заключается в том, что, по крайней мере некоторые эмоции связаны с отдельными паттернами активности в мозге и уникальными физиологическими реакциями в организме (см. врезку 18.1). В **теориях базовых эмоций** определенные эмоции считаются отдельными, неделимыми переживаниями, которые являются врожденными и универсальными во всех культурах — идея, ко-

торая кажется логическим продолжением ранних наблюдений Дарвина относительно универсальности небольшого числа эмоций. Обычно к этим **базовым эмоциям** относят гнев, отвращение, страх, радость, печаль и удивление. С точки зрения нейронов можно предположить, что основные эмоции имеют различные представительства или цепи в мозге, возможно, аналогичные различным механизмам чувственных переживаний. Например, считается, что печаль более соотносится с активностью в медиальной префронтальной коре, а страх — с активностью в миндалине. Вскоре мы глубже изучим доказательства, свидетельствующие об особой роли миндалины в ощущении страха. Но вначале давайте рассмотрим общие моменты деятельности мозга, связанной с эмоциями.

Один из способов рассмотрения механизма эмоций в широкой перспективе является сравнение изображения функциональной магнитной резонансной томографии человека (фМРТ) или изображения мозга в ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии), когда люди испытывают разные эмоции. Проводилось множество таких экспериментов, в которых людей заставляли испытывать эмоции, или им показывали изображения, которые вызывали различные эмоции, когда они лежали в аппарате томографа. На рис. 18.6 показано обобщение изображений мозга, собранных таким образом. Исходя из этих изображений, можно сделать несколько выводов. Во-первых, существуют разные "горячие точки" — области чрезмерно высокой активности мозга, связанной с каждой эмоцией. Во-вторых, каждая эмоция связана с совокупностью малых и больших пятен меньшей мозговой активности. Наконец, некоторые активированные области связаны с более чем одной эмоцией. На нижнем рисунке сравнивается активация мозга при грусти и страхе — эмоциях, которые явно отличаются своими паттернами активности. Поскольку разные цепи относятся к разным эмоциям, активность миндалины более связана со страхом, чем с грустью, а активность медиальной префронтальной коры более соответствует грусти.

Одна из интерпретаций данных, представленных на рис. 18.6, говорит о том, что наиболее активная область однозначно представляет собой эмоцию, например, медиальная префронтальная кора — грусть. Это напоминает участки визуальной коры в височных долях, специализирующиеся на распознавании лиц (см. главу 10 в томе 2). А может, и наоборот, *паттерн* активации является основой эмоций, а каждая активная область мозга — частью паззла. Если бы отдельные области либо сети областей однозначно представляли эмоции, мы могли бы, в принципе, сканировать мозг людей и узнать, что они чувствуют. Это соответствовало бы концепции основных эмоций, которые считаются однозначными и отдельно представленными. В настоящее время мы не знаем, какая из этих интерпретаций верна. Как

мы сейчас увидим, существуют также альтернативные теории о характере представления эмоций в мозге.

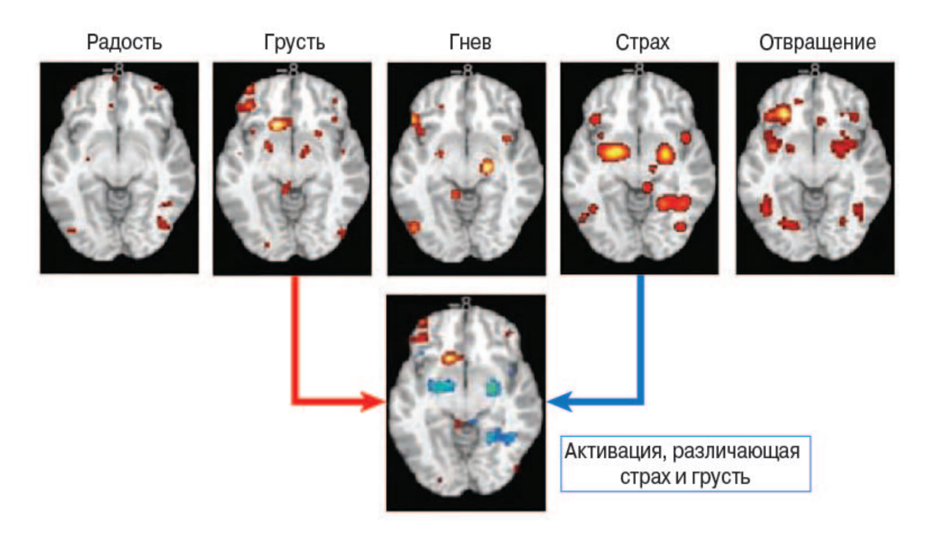


***Рис. 18.6.* Активация мозга, связанная с пятью базовыми эмоциями.** Для каждой эмоции сила активации мозга обозначена цветом (желтый сильнее красного). Изображение мозга на нижнем рисунке сравнивает активации, вызванные грустью (красный и желтый — большая активность при грусти) и страхом (синий — большая активность при страхе). (*Источник:* [*Hamann*, 2012, p. 460])

Пространственные теории эмоций

Мы интуитивно склоняемся к идее, заключающейся в том, что каждая переживаемая нами основная эмоция базируется на активности мозга в специализированной зоне или группе зон; насколько это было бы удобно для нас, ученых! К сожалению, мы достаточно изучили мозг, чтобы знать, что он не всегда делает то, к чему мы интуитивно склоняемся. Интересной аналогией является кодирование движения тела. Скорость отправки сигналов нейроном в моторной коре может кодировать что-то довольно простое, такое как характеристики сокращения одиночной мышцы (например, длину или силу). Однако существуют свидетельства, что нейронная активность может кодировать нечто более сложное, как сигнал группе мышц, являющихся частью сложного поведения (например, игра в гольф, пируэт в танце).

Альтернативой теориям базовых эмоций являются **пространственные теории эмоций**. Эти теории основаны на идее, что все эмоции, даже базовые, могут быть разбиты на более мелкие фундаментальные элементы,

собранные по-разному и в разные группы так же, как все элементы периодической таблицы могут быть разбиты на протоны, нейтроны и электроны. Примерами предлагаемого измерения эмоций является полярность ("приятный – неприятный") и возбуждение ("слабая эмоция – сильная эмоция"). Представьте себе двухмерный график с осями, помеченными таким образом; каждое эмоциональное переживание будет располагаться в отдельной части графика (рис. 18.7). Конечно, для каждой отдельной эмоции, например счастья, будет существовать некоторый диапазон нормы по всему измерению, такому, как эмоциональная сила (возбуждение). В разных теориях существует разное количество измерений, иногда с разными обозначениями.



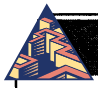
Рис. 18.7. **Пространственное представление базовых эмоций.** В пространственной теории такие эмоции, как счастье и печаль, состоят из разного количества активности мозга, соответствующего таким измерениям эмоций, как полярность и возбуждение. (*Источник:* [*Hamann*, 2012, p. 461])

Посмотрите еще раз на рис. 18.6, на котором мы вначале изучали пятна активности в каждом из мозговых срезов, которые в совокупности должны были представлять одну основную эмоцию. Возможно, пятна представляют собой не отдельные части паттерна эмоции, а части паттерна, из которых одна связана со степенью удовольствия, вторая – с силой эмоции, а другие, возможно, с дополнительными измерениями? Ответ на этот вопрос в настоящее время еще не найден.

Психологические конструктивистские теории эмоций являются вариантами пространственных теорий. Эти теории похожи на пространственные теории в том смысле, что эмоции, как считается, состоят из меньших строительных блоков. Главное отличие заключается в том, что в конструктивистских моделях измерения сами по себе не несут эмоциональной нагрузки. Вместо таких измерений, как, например, удовольствия, эмоциональное состояние строится из физиологических процессов, которые, в свою очередь, связаны не только с одной эмоцией. Примерами неэмоциональных психологических компонентов, которые образуют эмоции, являются такие процессы, как речь, внимание, внутренние ощущения тела и внешние ощущения окружающей среды. Эмоция – это формирующееся следствие комбинирования этих компонентов, точно так же, как торт является следствием сочетания ингредиентов, указанных в рецепте.

Что такое эмоция

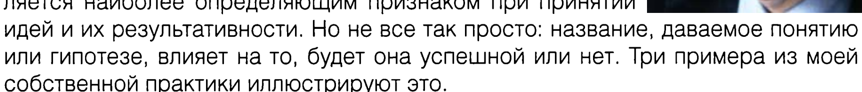
Споры о природе человеческих эмоций происходили еще до Дарвина. Некоторые исследователи утверждали, что небольшой набор базовых эмоций развивался, и эти эмоции являются общими для всех людей на земном шаре, а также для животных. Другие нейроученые, изучающие эмоции, считают, что они состоят из строительных блоков, которые владеют или не владеют индивидуальной эмоциональной нагрузкой. В настоящее время существует большое разнообразие взглядов на природу эмоций, выходящих за рамки нашего обсуждения. Одним из лидеров в этой области является Антонио Дамасио из Университета Южной Калифорнии, который исследовал природу эмоций, различие между эмоциями и чувствами, а также отношения между эмоциями и другими функциями мозга, такими как принятие решений (врезка 18.3). Помимо природы эмоций, проблемой, связанной с ней, является нейронная основа эмоций: чем представлена каждая эмоция – деятельностью конкретной области мозга, группы областей или более диффузной сетью нейронов? Пока у нас нет ответов на эти вопросы. Наши надежды на ответы полагаются на объединение подходов, включая среди прочего поведенческие наблюдения, психологические описания и исследование влияния повреждений и болезней. Ниже мы сосредоточимся на двух эмоциях – страхе и гневе/агрессии. Мы могли бы с тем же успехом выбрать другие эмоции, но исследование страха и гнева предоставляет примеры, которые хорошо связывают данные, получаемые благодаря изучению людей и экспериментальных животных.



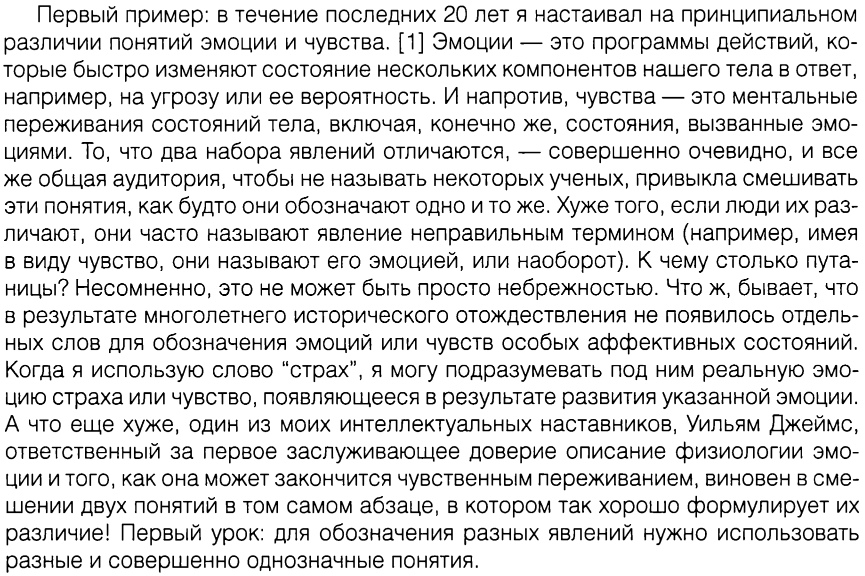
Врезка 18.3. Дорогой открытий

Понятия и термины в повседневной науке

Антонио Дамасио



Казалось бы, ясность понятий или научных гипотез является наиболее определяющим признаком при принятии идей и их результативности. Но не все так просто: название, даваемое понятию или гипотезе, влияет на то, будет она успешной или нет. Три примера из моей собственной практики иллюстрируют это.



Первый пример: в течение последних 20 лет я настаивал на принципиальном различии понятий эмоции и чувства. [1] Эмоции — это программы действий, которые быстро изменяют состояние нескольких компонентов нашего тела в ответ, например, на угрозу или ее вероятность. И напротив, чувства — это ментальные переживания состояний тела, включая, конечно же, состояния, вызванные эмоциями. То, что два набора явлений отличаются, — совершенно очевидно, и все же общая аудитория, чтобы не называть некоторых ученых, привыкла смешивать эти понятия, как будто они обозначают одно и то же. Хуже того, если люди их различают, они часто называют явление неправильным термином (например, имея в виду чувство, они называют его эмоцией, или наоборот). К чему столько путаницы? Несомненно, это не может быть просто небрежностью. Что ж, бывает, что в результате многолетнего исторического отождествления не появилось отдельных слов для обозначения эмоций или чувств особых аффективных состояний. Когда я использую слово “страх”, я могу подразумевать под ним реальную эмоцию страха или чувство, появляющееся в результате развития указанной эмоции. А что еще хуже, один из моих интеллектуальных наставников, Уильям Джеймс, ответственный за первое заслуживающее доверие описание физиологии эмоции и того, как она может закончится чувственным переживанием, виновен в смешении двух понятий в том самом абзаце, в котором так хорошо формулирует их различие! Первый урок: для обозначения разных явлений нужно использовать разные и совершенно однозначные понятия.

Второй пример: однозначный термин — только часть того, что необходимо для успеха новой идеи. Чем более прозрачно мы сможем донести то, что имеется в виду, тем с большей вероятностью люди получат четкий посыл. Примерно в то время, когда я начал отстаивать различие между чувствами и эмоциями, я стал продвигать гипотезу о том, что аффекты — эмоции и чувства, сознательные или нет — задействованы, хорошо это или нет, в процессе принятия решений и, что важно, как они учитываются в процессе принятия решений наряду со знаниями и холодной мотивацией. Я назвал это *гипотезой соматических маркеров*. [2] Почему я использовал термин “соматический”? Потому что эмоции изменяют состояние тела, сомы, и чувства возникают в том же теле, в соме. И почему термин “маркер”? Потому что аффективное состояние тела в силу его естественной полярности *маркирует* собой определенную опцию как хорошую, плохую или нейтральную. Ну, с обозначением разобрались. Люди действительно обращаются к термину и обычно получают суть идеи из ее названия. Он ищет свою нишу.

Третий пример: мне не так повезло, когда я впервые применил термины "конвергенция" и "дивергенция" в довольно осторожном контексте описания архитектуры нейронного соединения с двумя характерными особенностями: а) нейроны иерархически проецируются из первичной сенсорной коры на все более мелкие корковые ассоциативные зоны, таким образом конвергируя на меньших участках мозга; и б) другие нейроны ветвятся в противоположном направлении, таким образом расходясь от "зон конвергенции-дивергенции" в направлении исходных точек. [3] Реальность такого анатомического устройства в человеческом мозге неоспорима и явно присутствует, например, в церебральной коре. Понимание механизма также необходимо для объяснения того, как работает память в плане обучения и воспроизведения. Корректность терминов "конвергенция" и "дивергенция" в любом случае не подвергается сомнению. И все же эти термины не были взяты на вооружение, и это помешало распространению моей идеи. Хотя в то же самое время термины "ступица" и "спица" стали использоваться для обозначения той же общей архитектуры. Вместо того чтобы концентрироваться на реальном направлении нейронных проекций или функциональной роли, которую играет каждое направление проекции, *ступица* и *спица* лаконично описали итоговую диаграмму передачи. Интересно, что после отмены государственного регулирования американские авиакомпании перестали летать из каждой точки в любом направлении, а вместо этого осуществляли свои полеты туда-обратно из нескольких крупных урбанистических центров в меньшие центры, расположенные в меньших городах и связанные с ними не чем иным, как спицами! Реклама использовала принцип "ступицы и спицы" для описания успешной системы маршрутов авиакомпаний. Представьте себе, что термины *ступица* и *спица* пристали также и к нейронной архитектуре. Слово "ступица", в частности, несколькими буквами описывает то, что я описал как "зоны и области конвергенции-дивергенции".

Что содержит имя? Многое. Роза, названная другим именем, все же останется розой, но может и не пахнуть. Мой приз за самый удачный термин, передающий научную идею, переходит к зеркальным нейронам. По иронии, зеркальные нейроны основаны на нейронной архитектуре конвергенции-дивергенции и работают в сети ступицы и спицы! [4]

1. Damasio AR. 1994. *Descartes' Error*. New York: Penguin Books.

2. Damasio A, Carvalho GB. 2013. The nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins. *Nature Reviews Neuroscience* 14: 143–152.

3. Damasio AR. 1996. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Transactions of the Royal Society* (London) 351: 1413–1420.

4. Damasio AR. 1989. Time-locked multiregional retroactivation: a systems level proposal for the neural substrates of recall and recognition. *Cognition* 33: 25–62.

5. Meyer K, Damasio A. 2009. Convergence and divergence in a neural architecture for recognition and memory. *Trends in Neurosciences* 32(7): 376–382.

СТРАХ И МИНДАЛИНА

Как мы видели, в отношении представления эмоций сохраняется большая неясность. Томография мозга человека дает нам изображение активности мозга, связанной с различными эмоциями, но эти снимки не могут рассказать нам, как или какие области мозга действительно задействованы в переживании или проявлении эмоций. Тем не менее существует одна структура мозга, которая более любой другой известна своей решающей ролью в эмоциях — миндалина. Считается, что миндалина играет особую роль в эмоции страха. Изучая данные о связи миндалины со страхом, имейте в виду, что другие структуры мозга также участвуют в страхе, а миндалина активизируется и при других эмоциональных состояниях.

Синдром Клювера–Бюси

Вскоре после того, как Пейпец предложил идею эмоционального круга в мозге, нейроученые Гейнрих Клювер и Пол Бюси из Чикагского университета обнаружили, что двустороннее удаление височных долей, или височная *лобэктомия*, у макак-резус оказывает серьезное влияние на их агрессивные наклонности и реакции на опасные ситуации. Операция вызывает многочисленные причудливые поведенческие аномалии, которые в совокупности называются **синдромом Клювера–Бюси**.

В результате височной лобэктомии у обезьян наблюдалось хорошее визуальное восприятие, но плохое визуальное распознавание. Помещенные в новую среду обезьяны передвигались и исследовали объекты, которые видели. Однако, в отличие от нормальных животных, для идентификации предметов они полагались на помещение их в рот. Если голодной обезьяне показывали несколько предметов, которые она видела раньше, и смешивали их с едой, обезьяна все равно брала каждый кусочек пищи в руки и изучала перед употреблением. Обычная голодная обезьяна в той же ситуации прямо перейдет к еде. Обезьяны также проявляли заметно повышенный интерес к сексу.

Наиболее сильно эмоциональные изменения у обезьян с синдромом Клювера–Бюси были представлены в пониженном страхе и агрессии. Например, нормальная дикая обезьяна будет избегать людей и других животных. В присутствии экспериментатора она обычно сидит в углу и остается неподвижной; если к ней подойти, она перейдет в более безопасный угол или займет агрессивную стойку. Такое поведение не было свойственно обезьянам, перенесшим двустороннюю височную лобэктомию. Эти в остальном дикие обезьяны позволяли человеку не только приближаться и касаться их, но также гладить и брать на руки. Они проявляли такое же спокойное поведение и в присутствии других животных, которых обычно

обезьяны боятся. Даже после приближения и нападения на нее естественного врага, например змеи, обезьяна возвращалась к ней и пыталась снова ее рассмотреть. Имело место также соответствующее снижение вокализации и мимики, обычно связанное со страхом. Оказалось, что после височной лобэктомии сильно снизилось как нормальное переживание страха и агрессии, так и их нормальное проявление.

Практически все симптомы синдрома Клювера–Бюси, описанные у обезьян, наблюдались и у людей с поражением височной доли, а точнее, миндалины. Кроме проблем со зрительным распознаванием, склонностью класть предметы в рот и гиперсексуальностью, такие люди, похоже, имеют "уплощенные" эмоции.

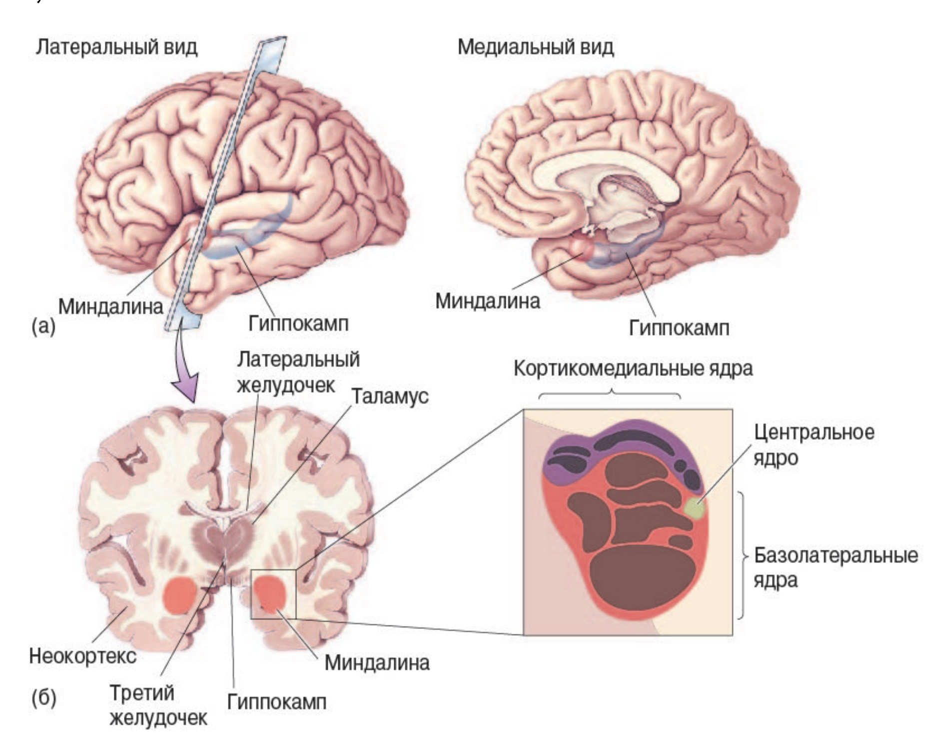


Рис. 18.8. **Поперечное сечение миндалины.** (а) Латеральный и медиальный виды височной доли, показывающие местонахождение миндалины по отношению к гиппокампу. (б) Мозг разрезан в венечной плоскости, демонстрируя миндалину в поперечном срезе. Базолатеральные ядра (обведенные красным) принимают зрительные, слуховые, вкусовые и тактильные афференты. Кортикомедиальные ядра (обведенные фиолетовым) принимают обонятельные афференты

Анатомия миндалины

Миндалина расположена на краю височной доли, сразу под корой, на медиальной стороне. Ее название происходит от греческого слова "миндаль" из-за ее формы.

Миндалина человека представляет собой комплекс ядер, которые обычно разделяются на три группы: *базолатеральные ядра*, *кортикомедиальные ядра* и *центральное ядро* (рис. 18.8). Афференты к миндалине поступают из большого количества разнообразных источников, включая новую кору всех долей головного мозга, а также из гиппокампа и поясной извилины. Особый интерес представляет тот факт, что информация из всех сенсорных систем подпитывает миндалину, в частности базолатеральные ядра. Каждая сенсорная система посылает разные паттерны проекций к ядрам миндалины, а взаимосвязи внутри миндалины позволяют интегрировать информацию из различных сенсорных модальностей. Два основных пути соединяют миндалину с гипоталамусом: *вентральный амигдалофугальный путь* и *краевая полоска*.

Последствия стимуляции и поражения миндалины

Исследователи на нескольких видах продемонстрировали, что поражение миндалины вызывает эффект сглаженных эмоций так же, как при синдроме Клювера–Бюси. Двусторонняя амигдалэктомия у животных может сильно снижать страх и агрессию. В записях отмечается, что крысы, которых подвергали этой операции, подходили к спящему коту и кусали его за уши, а дикая рысь становилась такой же послушной, как домашняя кошка.

Многочисленные наблюдения за людьми исследовали влияние поражений, затрагивающих миндалину, на способность распознавать эмоциональные выражения лиц. Хотя существует консенсус в вопросе о том, что поражения обычно нарушают распознавание мимических выражений эмоций, исследователи расходятся во мнении относительно того, какие именно эмоции страдают. В разных исследованиях сообщалось о дефиците, связанном со страхом, гневом, грустью и отвращением. Вероятно, разнообразие дефицитов частично отражает разницу в нарушениях; два поражения редко похожи и обычно включают повреждение помимо миндалины и других структур головного мозга. Тем не менее наиболее часто описываемый симптом поражений, связанный с миндалиной, — это неспособность распознавать мимические проявления страха.

Существует мало описанных случаев у людей двусторонних повреждений, ограниченных миндалиной. Тем не менее Ральф Адольфс, Антонио Дамасио и их коллеги их Университета Айовы наблюдали 30-летнюю женщину, известную как С.М., у которой было двустороннее разрушение

миндалины, вызванное болезнью Урбаха–Вите – редким расстройством, характеризующимся утолщением кожи, слизистых оболочек и некоторых внутренних органов. С.М. была несколько необычной в том смысле, что без разбора проявляла дружелюбие и доверчивость, что, вероятно, свидетельствовало о том, что она испытывала меньше страха, чем другие люди. У пациентки был нормальный интеллект, и она была вполне способна распознавать людей по фотографиям. Когда ее попросили определить эмоции, выраженные на лице человека, она правильно описала радость, грусть и отвращение. Однако с гораздо меньшей вероятностью она описывала выражение гнева как злое, а наибольшее отклонение от нормы заключалось в том, что с еще меньшей вероятностью она описывала выражение испуга как страх. Что интересно, С.М. могла распознавать страх по тону голоса человека. Похоже, что поражение миндалины выборочно уменьшило ее способность распознавать страх на лицах только от визуального входящего сигнала.

Спустя десять лет после первого обследования, дальнейшее наблюдение за С.М. более детально исследовало ее дефицит путем сравнения способности распознавать радость и страх. За десять прошедших лет ее способность распознавать страх на лицах не улучшилась. Интересным открытием дальнейшего исследования стало то, что ее неспособность обнаружить страх и некоторые другие эмоции была результатом того, что она не смотрела в глаза людей на тестовых фотографиях. Очевидно, потому, что женщина постоянно смотрела на рот людей, она могла распознать радость. Для сравнения: исследуемые субъекты обычно проводили б*о*льшую часть времени, глядя на глаза, когда изучали лица. Исследовательское движение глаз С.М. было необычным в том плане, что она не фиксировала взгляд на глазах людей на фотографиях. Когда женщину предварительно проинструктировали смотреть на глаза людей, она начала делать это и смогла точно распознать страх.

Удивительно, что после последних тестов она вернулась к аномальному движению глаз и плохому распознаванию страха. Чтобы объяснить этот любопытный набор результатов, ученые предположили, что страх обычно распознается двухсторонним взаимодействием между миндалиной и зрительной корой. Визуальная информация доставляется в миндалину, которая затем инструктирует визуальную систему с целью перемещения глаз и изучения визуального входного сигнала для определения выражения эмоции на лице. Без миндалины это взаимодействие не происходит, и аномальное движение глаз С.М. не давало ей распознавать страх.

Если удаление миндалины снижает выражение и распознавание страха, что произойдет, если миндалину электрически стимулировать? В зависимости от места стимуляции миндалины, это может привести к различным

эффектам, включая состояние повышенной бдительности или внимания. Стимуляция латеральной области миндалины у кошек может вызвать сочетание страха и ярой агрессии. Электрическая стимуляция миндалины у людей, как сообщается, приводит к тревоге и страху. Неудивительно, что миндалина занимает важное место в современных теориях о тревожных расстройствах, как мы увидим в главе 22.

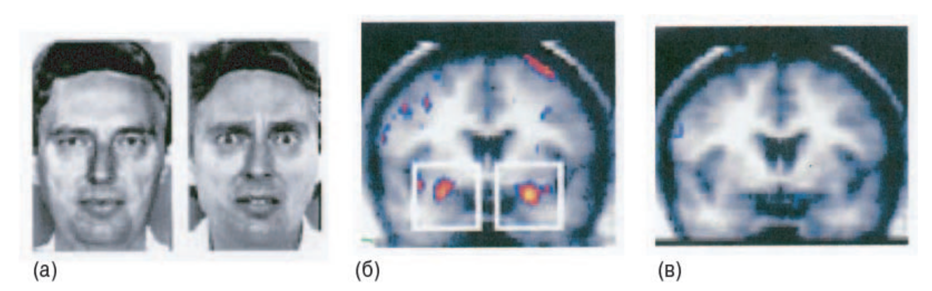


Рис. 18.9. **Активность человеческого мозга как реакция на эмоциональные стимулы.** (а) Нейтральные и испуганные лица использовались в качестве визуальных стимулов. (б) Испуганные лица вызывали бо́льшую активность в миндалине (красные и желтые области внутри белых квадратов), чем нейтральные. (в) Отсутствие разницы в активности миндалины наблюдалось во время реакции на радостные и нейтральные лица. (*Источник:* [*Breiter* et al., 1996])

Функциональная томография головного мозга показывает, что нейронная активность в миндалине связана с ее ролью в страхе, как показано на рис. 18.6. Например, в эксперименте, проведенном Бритером и др., субъекты были помещены в аппарат фМРТ, который отслеживал активность их мозга, когда они просматривали фотографии нейтральных, счастливых и испуганных лиц (рис. 18.9, *а*). Мозговая активность показала бо́льшую активизацию миндалины в результате реакции на испуганные лица, чем на лица с нейтральными выражениями (рис. 18.9, *б*). Активность миндалины была конкретно вызвана страхом, поскольку никакой разницы в активности в ответ на счастливые и нейтральные выражения лиц не наблюдалось (рис. 18.9, *в*). Другие исследования выявили активность миндалины в ответ на другие выражения лиц, включая счастье, печаль и гнев. Роль миндалины в этих разных эмоциях еще не разгадана, но все доказательства указывают на то, что миндалина играет ключевую роль в выявлении пугающих и угрожающих стимулов.

Нейронная цепь сформированного страха

Эксперименты с животными и людьми, наряду с интроспекцией, показывают, что воспоминания об эмоциональных событиях являются особо яркими и прочными. Это, безусловно, касается и **сформированного стра-**

ха. Путем социализации или болезненных переживаний все мы учимся избегать определенного поведения, опасаясь причинить себе боль. Если вы когда-нибудь в детстве получали болевой шок, сунув железную скрепку в электрическую розетку, то, вероятно, никогда не будете делать этого снова. Воспоминания, связанные со страхом, образуются быстро и хранятся долговременно. Как мы увидим в главе 22, в посттравматическом стрессовом расстройстве сильный страх, приобретенный в результате травматического опыта, может на многие годы нарушить нормальную жизнь. Хотя миндалина не считается основным хранилищем памяти, синаптические изменения в миндалине, вероятно, участвуют в формировании воспоминаний об эмоциональных событиях.

Ряд различных экспериментов показал, что нейроны в миндалине могут "учиться" реагировать на стимулы, связанные с болью, и после такого обучения эти стимулы вызывают реакцию боязни. В эксперименте, проведенном Брюсом Каппом и его коллегами из Университета Вермонта, у кроликов вырабатывался условный рефлекс по связыванию звука определенной тональности с легкой болью. Нормальным признаком страха у кроликов является изменение частоты сердечных сокращений. В ходе эксперимента животное помещали в клетку, где в разное время оно слышало звук одной из двух тональностей. Вслед за одним из звуков через металлический пол клетки подавался слабый электрический разряд; звук другой тональности был безвредным. Группа Каппа обнаружила, что после образования условного рефлекса сердечный ритм кролика развил реакцию страха на тон, связанный с болью, в отличие от безвредного тона. Перед образованием условного рефлекса нейроны в центральном ядре миндалины не реагировали на тональности, использованные в эксперименте. Однако после этого нейроны в центральном ядре миндалины реагировали на тональность, ассоциированную с ударом тока (но не безвредную). Джозеф Леду из Университета Нью-Йорка показал, что после такого типа обусловливания страхом повреждения в миндалине устраняют заученные висцеральные реакции, например изменение сердечного ритма и артериального давления. По-видимому, условные реакции в миндалине возникают из-за синаптических изменений в базолатеральных ядрах.

На рис. 18.10 показана предлагаемая цепь для фиксации сформированного страха. Сенсорная информация, например тональность, услышанная животным, и электрический разряд, который оно ощущает, посылаются в базолатеральную область миндалины, клетки которой, в свою очередь, посылают аксоны в центральное ядро. Сопряжение безвредной тональности с болезненным стимулом приводит к изменениям в силе синапсов, которые усиливают реакцию миндалины на тональность после обусловливания (в главах 24 и 25 обсуждаются изменения в нейронах, возникающие при

обусловливании). Эфференты из центрального ядра проецируются в гипоталамус, который может менять состояние ВНС, а также в околоводопроводное серое вещество ствола мозга, что может вызывать поведенческие реакции во всей соматической моторной системе. Предполагается, что эмоциональное переживание основывается на активности коры головного мозга.

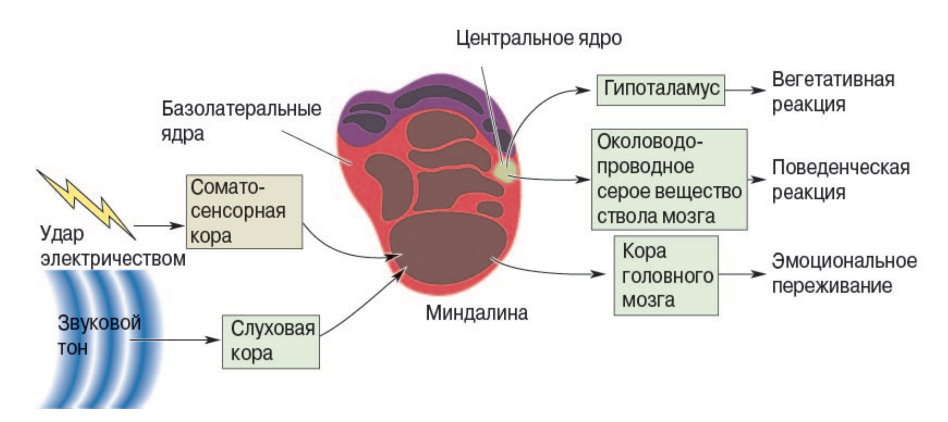


Рис. 18.10. **Нейронная цепь сформированного страха.** Благодаря условному рефлексу звуковой тон становится ассоциированным с болью от электрического разряда. Реакция страха опосредуется миндалиной. Безвредный тон и болезненный удар достигают базолатеральных ядер миндалины посредством путей, проходящих через слуховую и соматосенсорную кору, а сигнал передается в центральное ядро. Сопряжение этих стимулов приводит к синаптическому изменению в миндалине и усиливает реакцию на безвредный тон. Эфференты из миндалины проецируют в ствол мозга, содержащий околоводопроводное серое вещество, вызывая поведенческую реакцию на условный тон, и в гипоталамус, обусловливая вегетативную реакцию. Переживание неприятных эмоций предположительно затрагивает проекции к коре головного мозга

Недавние исследования показывают, что роль миндалины в сформированном страхе, впервые исследованном на кроликах и крысах, применима и в отношении людей. В одном исследовании субъектам показывали ряд визуальных стимулов и подавали легкий электрический разряд, когда те видели конкретный визуальный стимул. фМРТ записывал активность мозга. Изображения фМРТ показывали, что "страшный" визуальный стимул активировал миндалину значительно сильнее, чем визуальные стимулы, не ассоциированные с разрядом.

В другом исследовании активности мозга с использованием ПЭТ, которое проводил Хаманн и другие ученые, субъекты сначала рассматривали серию фотографий. Некоторые фотографии были приятными (милые животные, сексуально возбуждающие сцены, аппетитная еда); некоторые фотографии были пугающими или отвратительными (страшные животные,

искалеченные тела, насилие); а некоторые – нейтральными (бытовые сцены, растения). По сравнению с нейтральными объектами как приятные, так и неприятные стимулы влияли на такие физиологические показатели, как сердечный ритм и кожную проводимость, и вызвали большую активность в миндалине. Эти измерения подтверждают роль миндалины в эмоциональной обработке, как мы уже говорили. Во второй фазе эксперимента субъектов опять помещали в ПЭТ-сканер и показывали разные фотографии. Их просили использовать свою память и определить, какие фотографии они видели на первом тренировочном сеансе. Как и ожидалось, субъекты лучше вспоминали эмоциональные фотографии, чем нейтральные. Усиление воспоминаний эмоциональных фотографий соответствовало записям активности миндалины (рис. 18.11). Такая корреляция не наблюдалась для нейтральных фотографий.



Рис. 18.11. **Активность миндалины, связанная с укрепленной эмоциональной памятью.** Субъекты сначала просматривали фотографии эмоциональных и нейтральные стимулов, и одновременно с этим ПЭТ-сканер регистрировал их активность мозга. Позже были показаны первоначальные и новые фотографии. Восстановление эмоциональных стимулов было связано с усилением реакции в миндалине, обозначенной желтым цветом. (*Источник:* [*Hamann* et al., 1999])

ГНЕВ И АГРЕССИЯ

Гнев – это базовая эмоция. Многие вещи могут нас рассердить: разочарование, задетые чувства, стресс и т.д. Агрессия – это не эмоция, а одно из возможных поведенческих последствий гнева; злой пьяный человек может ударить кого-то в нос. В исследованиях людей агрессию и чувство, которые мы называем гневом, можно легко обнаружить, поскольку люди могут констатировать злость, даже если они не действуют на основании этого чувства. Как мы уже видели, более сложно изучать эмоции у животных, потому что мы не можем спросить, как животное себя чувствует, но можем измерить его физиологические или поведенческие проявления. Мы можем заключить, что животное злится, только потому, что оно проявляет агрессивное поведение, например издает громкий страшный звук, принимает угрожающее выражение лица или отпугивающую позу. Поскольку агрессия и гнев часто переплетаются у животных, мы обсудим их здесь вместе.

Миндалина и агрессия

Мы можем различать разные формы агрессии у людей, начиная от самообороны и заканчивая убийством. Аналогично существуют различные типы агрессии у животных. Одно животное может действовать агрессивно по отношению к другому по многим причинам: убивать ради еды, защищать потомство, завоевывать партнера или отпугивать потенциального противника. Существуют данные о том, что различные типы агрессии по-разному регулируются нервной системой.

Агрессия – это многогранное поведение, которое не является продуктом одной конкретной системы в мозге. Одним из факторов, влияющих на агрессию, является уровень мужских половых гормонов, или андрогенов (см. главу 17). У животных сезонные колебания уровня андрогенов и агрессивное поведение взаимосвязаны. Инъекции тестостерона могут сделать незрелое животное более агрессивным, что совпадает с одним из эффектов андрогенов, а кастрация может снизить агрессивность. У людей отношения менее понятны, хотя некоторые утверждают, что агрессивное поведение при насильственных преступлениях связано с уровнем тестостерона. Возможно, вы слышали о "слепой ярости", неконтролируемых вспышках гнева и агрессии, о которых иногда сообщают спортсмены, принимающие анаболические стероиды, оказывающие на организм сходное с тестостероном воздействие. В любом случае, имеются убедительные доказательства нейробиологического компонента агрессии, на котором мы здесь и сфокусируемся.

Важно различать хищническую и аффективную агрессию. **Хищническая агрессия** включает в себя нападения на представителей другого вида с целью получения пищи, как у льва, охотящегося на зебру. Нападения этого типа обычно сопровождаются относительно малой вокализацией и направлены на голову и шею добычи. Хищническая агрессия не связана с высокими уровнями активности в симпатическом отделе ВНС. **Аффективная агрессия** направлена, скорее, на демонстрацию, а не на убийство ради пищи, и связана с высоким уровнем симпатической активности. Животное, проявляющее аффективную агрессию, обычно производит вокализацию, принимая при этом угрожающую или оборонительную позу. Хорошим примером является кошка, шипящая и выгибающая спину при приближении собаки. Поведенческие и физиологические проявления обоих типов агрессии должны быть опосредованы соматической двигательной системой и ВНС, но их пути в какой-то точке должны расходиться, учитывая важные различия в поведенческих реакциях.

Вот несколько доказательств, указывающих на то, что миндалина задействована в агрессивном поведении. В 1954 г. американский ученый Карл

Прибрам и его коллеги показали, что поражение миндалины сильно влияет на социальные взаимодействия в колонии, состоящей из восьми самцов макак-резус. Проживая в течение какого-то времени вместе, животные установили социальную иерархию. Первое вмешательство исследователей состояло в двустороннем повреждении миндалины в мозге самой доминирующей обезьяны. После того как это животное вернулось в колонию, оно спустилось на дно иерархии, а обезьяна, которая ранее была второй в доминировании, теперь стала доминантной. Предположительно, вторая в иерархии обезьяна обнаружила, что "главный банан" стал более спокойным и более не представлял для него опасности. После того как амигдалэктомия была произведена новой доминирующей обезьяне, она также опустилась на дно иерархии. Эта модель говорит о том, что миндалина, играющая важную роль для агрессии, в нормальном состоянии участвует в сохранении положения в социальной иерархии. Это согласуется с выводом о том, что электрическая стимуляция миндалины может привести к состоянию возбуждения или аффективной агрессии.

Хирургическое снижение человеческой агрессивности

В 1960-х гг. впервые была выполнена операция на миндалине у людей, проявлявших насилие, в надежде, что повреждение снизит агрессию, как и у животных. Некоторые считали, что насильственное поведение часто является результатом судорог в височной доле. При амигдалэктомии у человека электроды вводятся через мозг вниз в височную долю. Выполняя запись нейронной активности и рентгеновские снимки по ходу продвижения электродов, можно расположить конец электрода в миндалине. Затем через электрод пропускают электрический ток или вводят раствор, который уничтожает всю миндалину, или ее часть. Вызываемые поражения у некоторых пациентов имеют "эффект укрощения", снижая частоту вспышек агрессии. Операции на мозге, используемые как метод лечения психических расстройств, называется **психохирургия**. В начале XX века лечение тяжелых расстройств, включая тревогу, агрессию или неврозы, психохирургическими методами, в том числе фронтальной лоботомией, было распространенной практикой (врезка 18.4). По сегодняшним меркам психохирургия – это радикальная процедура, которую можно рассматривать только как крайний метод лечения. Как правило, для лечения агрессивного поведения используется медикаментозная терапия, хотя иногда все же применяют амигдалэктомию.



Врезка 18.4 Это интересно

Фронтальная лоботомия

Еще с момента открытия Клювером, Буси и другими учеными того, что поражение мозга может изменить эмоциональное поведение, врачи пытались использовать хирургию в качестве средства лечения тяжелых поведенческих расстройств у людей. Сегодня для многих сложно представить, что разрушение значительной части мозга когда-то считалось лечением. Действительно, в 1949 г. Нобелевская премия по медицине была присуждена д-ру Эгасу Монису за его разработку техники лоботомии. Еще более странным является тот факт, что Монис был частично парализован, потому что получил выстрел в позвоночник от пациента, перенесшего лоботомию. Хотя лоботомия больше не применяется, после Второй мировой войны было выполнено десятки тысяч таких операций.

Редкие теории поддерживали развитие лоботомии. В 1930-х гг. Джон Фултон и Карлейл Якобсен из Йельского университета сообщили, что разрушение лобной доли у шимпанзе дает успокаивающий эффект. Было высказано предположение, что поражение лобной доли обладает таким эффектом из-за разрушения лимбических структур, в частности связей между лобной и поясной корой. Монис предположил, что абляция коры лобных долей может быть эффективна при лечении психических заболеваний.

Для выполнения поражений в лобных долях использовалось пугающее разнообразие методов. Процедура стала более распространенной с развитием технологии, известной как трансорбитальная лоботомия (рис. А). Во время данной процедуры лейкотом, 12-сантиметровый стальной стержень, который сужается на конце, вводился через тонкую кость в верхней части глазницы при помощи молотка. Затем его поворачивали медиально и латерально, чтобы уничтожить клетки и соединительные пути. С помощью этой техники было лоботомировано тысячи людей. Эту процедуру иногда называли "психохирургией с помощью

Нейронные компоненты гнева и агрессии вне миндалины

Было обнаружено, что в гневе и агрессии, помимо миндалины, задействованы и другие структуры мозга. Например, исследования в области томографии человеческого мозга показали высокую активность орбитофронтальной и передней поясной коры во время воспоминаний субъектами прошлых переживаний, которые вызывали у них злость. Интерпретация этих паттернов активации мозга влечет за собой те же проблемы, которые мы обсуждали в связи с другими эмоциями. Исторически исследования гнева и агрессии были важными из-за их данных об эффектах участия в эмоциях подкорковых структур. Теперь рассмотрим некоторые из этих важных этапов исследования.

ножа для колки льда"; это было так просто, что операция могла производиться прямо в приемной врача. Обратите внимание, что, хотя такая хирургия не оставляла внешних шрамов, врач не мог видеть, что именно разрушалось.

Считалось, что фронтальная лоботомия оказывает благотворное влияние на людей с рядом расстройств, включая психоз, депрессию и различные неврозы. Эффект от операции был описан как снижение беспокойства и избавление от навязчивых мыслей. Только позже появилась целая серия неприятных побочных эффектов. Помимо того что фронтальная лоботомия могла вызывать небольшое снижение IQ или потерю памяти, она имела и другие глубокие последствия. Возникали изменения, связанные с лимбической системой — притупление эмоциональных реакций и потеря эмоциональной составляющей мыслей. Кроме того, лоботомированные пациенты часто проявляли "неуместное поведение", или явное снижение моральных норм. Как и у Финеаса Гейджа, у таких пациентов были большие проблемы с планированием и работой по достижению целей. Лоботомированные пациенты также имели проблемы с концентрацией внимания и легко отвлекались.

С нашим скромным пониманием нейронных цепей, лежащих в основе эмоций и других функций мозга, трудно оправдать разрушение большой части мозга. К счастью, лечение лоботомией довольно быстро сошло на нет, и сегодня для лечения серьезных эмоциональных расстройств вместо этого в основном используется медикаментозная терапия.

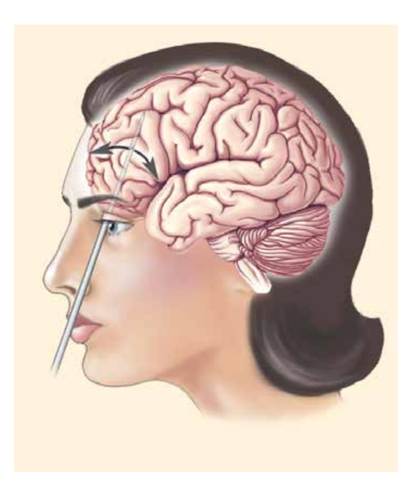


Рис. А

Гнев, агрессия и гипоталамус

Одной из главных структур, связанных с гневом и агрессивным поведением, является гипоталамус. Эксперименты, поставленные в 1920-х гг., показали удивительную поведенческую трансформацию, имевшую место у кошек и собак, которым удаляли полушария головного мозга. Животные, которых было нелегко спровоцировать до операции, после операции приходили в состояние сильной ярости при наименьшей провокации. Например, у собаки агрессивную реакцию могло вызвать такое безобидное действие, как почесывание ее спины. Это состояние было названо **ложной яростью**, потому что животное демонстрировало все поведенческие проявления ярости, но в ситуации, которая обычно не вызывала гнев. Также это было ложью в том смысле, что животные на самом деле не нападают, как они поступили бы в норме.

Если экстремальное поведенческое состояние, называемое ложной яростью, возникает в результате удаления двух полушарий головного мозга (переднего мозга), примечательно, что поведенческий эффект можно обратить вспять, сделав поражение просто немного больше, включив в него части промежуточного мозга, в частности гипоталамуса. Ложная ярость наблюдается, если вместе с корой разрушена передняя половина гипоталамуса, но не наблюдается, если поражение распространяется и на заднюю половину гипоталамуса (рис. 18.12). Вывод заключается в том, что задний гипоталамус может быть особенно важным для проявления гнева и агрессии, и что в нормальном состоянии он блокируется передним мозгом. Но мы должны помнить, что эти поражения были большими и при обширном поражении могло быть уничтожено что-либо еще, помимо гипоталамуса.

В серии своих пионерских исследований, начатых в 1920-х гг., В.Р. Гесс из Цюрихского университета изучал поведенческие эффекты электрической стимуляции промежуточного мозга. Гесс делал небольшие отверстия в черепе анестезированных кошек и имплантировал электроды в мозг. После пробуждения животного через электроды подавался электрический ток и производилась регистрация поведенческих эффектов. Были стимулированы различные структуры, но здесь мы сосредоточимся на эффектах стимуляции различных областей гипоталамуса.

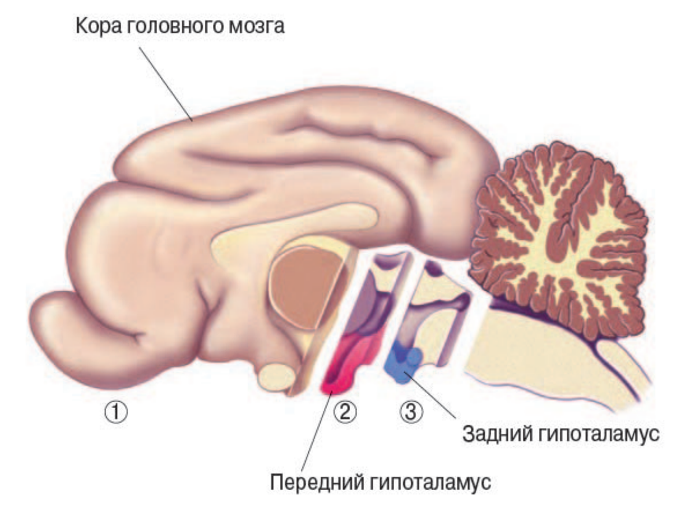


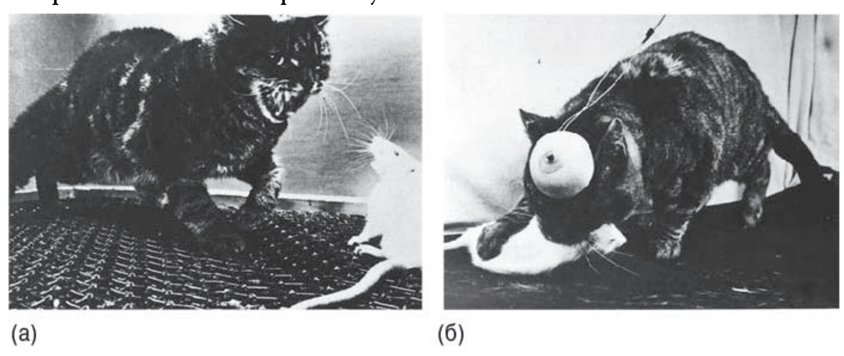
Рис. 18.12. **Срезы мозга и ложная ярость.** ① Когда удаляются полушария головного мозга, а гипоталамус остается нетронутым, возникает ложная ярость. ① и ② Аналогичный результат достигается, когда удаляется передний гипоталамус вместе с корой головного мозга. ①, ② и ③ Если задний гипоталамус удаляется вместе с передним гипоталамусом, это не приводит к ложной ярости

Удивительно разнообразие комплексных реакций на стимулирование немного разных частей гипоталамуса, учитывая, что он является такой маленькой частью мозга. В зависимости от того, где помещен электрод, стимуляция может заставить животное принюхиваться, глубоко дышать, есть или проявлять поведенческие характеристики страха или гнева. Эти реакции иллюстрируют две основные функции гипоталамуса, рассмотренные в главах 15 и 16: гомеостаз и организация скоординированных висцеральных и соматических моторных реакций. Реакции, связанные с эмоциональным проявлением, могут включать изменения сердечного ритма, расширение зрачков и моторику желудочно-кишечного тракта, и это только малая их часть. Поскольку стимуляция некоторых частей гипоталамуса также вызывает поведение, характерное для страха и гнева, мы предполагаем, что гипоталамус является важным компонентом системы, обычно участвующей в проявлении этих эмоций.

Стимуляцией гипоталамуса Гесс вызывал выражение ярости, сходное с ложной яростью, наблюдаемой у животных, у которых были удалены полушария головного мозга. При воздействии небольшого электрического заряда у кошки выделялась слюна, она рычала, отводила уши назад и поднимала дыбом шерсть. Этот сложный и высоко скоординированный набор поведенческих реакций обычно происходит, когда кошка чувствует угрозу со стороны врага. Иногда кошка неожиданно бежала, как будто чувствовала приближение воображаемого нападающего. Если интенсивность стимуляции увеличивалась, животное могло совершить настоящую атаку, отбиваясь лапой или прыгая на воображаемого противника. Когда стимуляция останавливалась, ярость исчезала так же быстро, как и начиналась, и кошка могла даже свернуться клубочком и уснуть.

С помощью экспериментов, проведенных в 1960-х гг. в Медицинской школе Йельского университета, Джон Флинн обнаружил, что аффективная и хищническая агрессии могут быть вызваны стимулированием различных областей гипоталамуса кошки (рис. 18.13). Аффективная агрессия, также известная как *угроза нападения*, наблюдалась после стимуляции специфических участков в медиальном гипоталамусе. Как и при реакции ярости, описанной Гессом, кошка выгибала спину, шипела и выделяла слюну, но обычно не нападала на жертву, например ближайшую крысу. Хищническая агрессия, которую Флинн назвал *тихим кусающим нападением*, вызывалась стимуляцией некоторых частей латерального гипоталамуса. Хотя спина кошки слегка изогнута, а шерсть немного взъерошена, хищническая агрессия не сопровождается резко угрожающими жестами, как при аффективной агрессии. Тем не менее с помощью этой "тихой атаки" кошка может быстро наброситься на крысу и яростно прокусить ей шею. Несмотря на грубость таких экспериментов по сегодняшним меркам, первоначальные

исследования, связанные с поражениями и электрической стимуляцией гипоталамуса, соответствуют предположением, что эта структура важна для выражения гнева и агрессии у животных.



(а) (б)

***Рис. 18.13.* Реакции ярости у кошек с гипоталамической стимуляцией.** (а) Стимуляция медиального гипоталамуса вызывает аффективную агрессию (угроза нападения). (б) Стимуляция латерального гипоталамуса вызывает хищническую агрессию (тихое кусающее нападение). (*Источник:* [*Flynn*, 1967, p. 45.])

Средний мозг и агрессия

Есть два основных пути, которыми гипоталамус посылает сигналы, используя вегетативную функцию в мозговом стволе: **медиальный пучок переднего мозга** и **дорсальный продольный пучок.** Аксоны из латерального гипоталамуса образуют часть медиального пучка переднего мозга и проецируются в *вентральную тегментальную область среднего мозга.* Стимуляция участков в вентральной тегментальной области может вызвать поведение, характерное для хищнической агрессии, такое же, как при стимуляции латерального гипоталамуса. И наоборот, поражение вентральной тегментарной области может нарушить атакующее агрессивное поведение. Вывод о том, что гипоталамус влияет на агрессивное поведение через его воздействие на вентральную тегментальную область, предполагает, что стимуляция гипоталамуса не будет вызывать агрессии, если медиальный пучок переднего мозга перерезан. Что интересно, агрессивное поведение после такой операции исчезает не полностью, т.е. этот путь важен, когда гипоталамус задействован, и гипоталамус не обязательно должен быть задействован.

Медиальный гипоталамус посылает аксоны в **околоводопроводное серое вещество** (*periaqueductal gray matter – PAG*) среднего мозга по пути дорсального продольного пучка. Электрическая стимуляция PAG может приводить к аффективной агрессии, а поражения в этой области могут ее нарушать. Интересно, что гипоталамус и околоводопроводное серое вещество среднего мозга, по-видимому, влияют на поведение, в частности на

реакции, основанные на выходящем сигнале из миндалины. На рис. 18.14 показана упрощенная схема гнева и агрессии с участием рассмотренных нами структур.

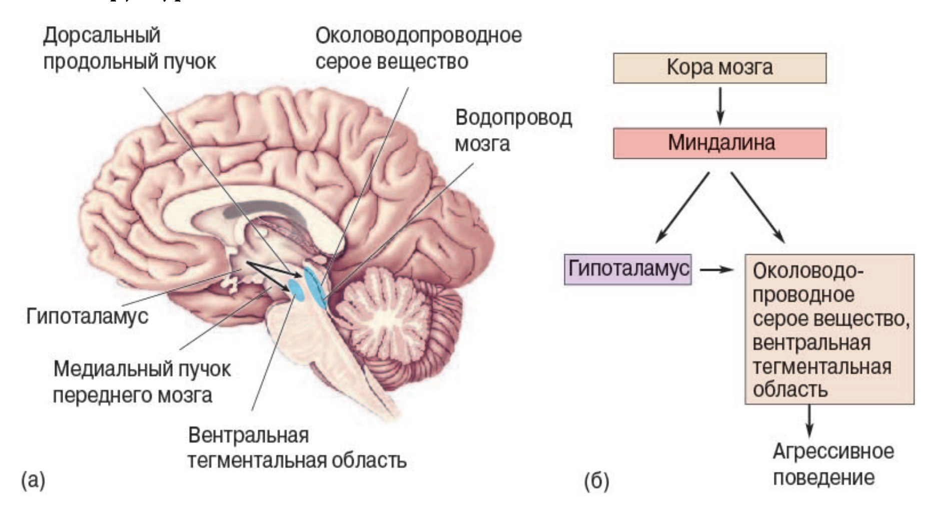


Рис. 18.14. **Нейронная цепь гнева и агрессии.** (а) Гипоталамус может влиять на агрессивное поведение через проекции в вентральную тегментальную область и околоводопроводное серое вещество. (б) В этой упрощенной схеме выражение гнева и агрессии контролируется нейронным путем из миндалины через гипоталамус, околоводопроводное серое вещество (PAG) и вентральную тегментальную область

Серотонинергическая регуляция гнева и агрессии

Разные исследования показывают, что нейромедиатор серотонин играет важную роль в регулировании гнева и агрессии. Серотонин-содержащие нейроны находятся в ядрах шва ствола мозга, а их отростки поднимаются в составе медиального пучка переднего мозга, где проецируются в гипоталамус и различные лимбические структуры, принимающие участие в эмоциях (см. рис. 15.13 в главе 15). По большей части экспериментальные данные подтверждают **серотонинодефицитную гипотезу**, согласно которой агрессия обратно пропорциональна серотонинергической активности.

Одно из наблюдений о связи серотонина с агрессией основано на изучении вызывания агрессии у грызунов. Если мышей-самцов изолируют в маленькой клетке на несколько недель, около половины из них становятся гиперактивными и необычайно агрессивными, когда сталкиваются с другими мышами. Хотя изоляция не влияет на *уровень* серотонина в головном мозге, наблюдается при этом снижение *скорости обмена* этого нейромедиатора (скорости синтеза, высвобождения и повторного синтеза). Более того, это снижение наблюдается только у мышей, которые позже стано-

вятся необычайно агрессивными, а не у тех, на кого не влияет изоляция. Кроме того, самки мышей обычно не становятся агрессивными после изоляции, и не показывают снижения обмена серотонина. Данные указывают на то, что препараты, блокирующие синтез или высвобождение серотонина, усиливают агрессивное поведение. Например, в одном исследовании, в ходе которого препарат парахлорфенилаланин (ПХФА), блокирующий синтез серотонина, вводился животным, у подопытных животных повышалась частота атак на сородичей в своей клетке.

Существует по меньшей мере 14 подтипов рецепторов серотонина, и, как представляется, подтипы 5-$ГТ_{1A}$ и 5-$ГТ_{1B}$ участвуют в модулировании гнева и агрессии. Например, ряд экспериментов на мышах показал, что агонисты рецепторов 5-$ГТ_{1B}$ снижают агрессивность, тогда как антагонисты этих рецепторов усиливают агрессивность. Опираясь на эти фармакологические результаты, можно было бы предсказать, что мыши, не имеющие 5-HT_{1B}-рецептора, будут более агрессивными, чем обычные животные. В соответствии с этим прогнозом в некоторых исследованиях сообщается, что мыши с нокаутом 5-HT_{1B}-рецептора показывают более агрессивное поведение. Однако другие эксперименты рисуют несколько другую картину, утверждая: вместо того чтобы просто быть более агрессивным, нокаутные мыши становились более импульсивными.

Взаимоотношения между серотонином и агрессией похожи у всех изученных приматов. Например, исследователи обнаружили, что можно манипулировать иерархией доминирования в колонии обезьян верветов путем инъекции лекарственных средств, которые либо повышали, либо понижали серотонинергическую активность. Поведение таких животных было следующим: сильная агрессия была связана с меньшей серотонинергической активностью. Однако был один интересный социальный подвох; агрессия не соотносилась с доминированием в группе. Если доминантный самец удалялся, верхнюю позицию занимало животное с искусственно *повышенной* серотонинергической активностью (т.е. предшественник, кому была введена инъекция серотонина, или ингибитора обратного захвата, но который был *менее* агрессивным). И наоборот, инъекция препарата, снижающего функцию серотонина (антагонисты серотонина), вызывала подчинение у животных. Подчиненным животным было более свойственно инициировать агрессию. Интересно, что менее агрессивные доминантные самцы получали свой статус благодаря умению привлекать самок с целью поддержания свей позиции.

Существует большое количество данных об отрицательной зависимости между активностью серотонина и агрессией у людей. Например, исследование мужчин в армии, у которых было диагностировано расстройство личности, показало, что агрессия обратно пропорциональна уровню мета-

болита серотонина 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в спинно-мозговой жидкости. Однако возникли вопросы о зависимости между серотонином и агрессией при исследовании людей разного возраста и без расстройств личности. Как и в исследованиях с животными, часто говорится о корреляции, но реальность, вероятно, сложнее.

Многие ученые согласились бы с тем, что серотонин участвует в модуляции гнева и агрессивного поведения. Представленные здесь доказательства говорят о прямой отрицательной зависимости между агрессией и активностью серотонинергической системы мозга. Однако некоторые исследования в этой области считают данное соотношение слишком упрощенным. Животные демонстрируют агрессивное поведение по целому ряду причин, и серотонин не задействован одинаково во всех их формах. С механистической точки зрения система сложна. Серотонинергические нейроны образуют широко разветвленную сеть во всем мозгу. 5-HT_{1A}- и 5-HT_{1B}-рецепторы широко распространены, они вместе с другими рецепторами серотонина обеспечивают взаимодействие с прочими нейромедиаторными системами. Также существует отрицательная обратная связь в системе, поскольку многие из 5-HT_{1A}- и 5-HT_{1B}-рецепторов являются ауторецепторами (см. главу 5). Некоторые ауторецепторы являются предсинаптическими рецепторами нейронов шва, которые широко распространяют серотонин в мозге. Активация в них полностью ингибирует выделение серотонина. С такой отрицательной обратной связью выделение серотонина влияет на нейроны шва таким образом, чтобы уменьшить дальнейшее его выделение. Из-за разнообразия локализации рецепторов и их функций интерпретация фармакологических и нокаутных экспериментов крайне сложна; необходимы новые подходы, чтобы разобрать детали отношений между серотонином, гневом и агрессивным поведением.

РЕЗЮМЕ

Мы все знаем, что такое эмоции, — это наши чувства, которые мы называем радостью, печалью и т.д. Но чем именно являются эти чувства? Почему из всех изложенных нами теорий следует, что в этом вопросе есть много неясности. Спустя более ста лет после теории Джеймса–Ланге, ведутся споры о том, до какой степени эмоции вызывают изменения в теле, или телесные изменения вызывают эмоции. Из исследований томографии мозга мы знаем, что эмоции связаны с широкой активностью мозга. Некоторые из задействованных в них структур являются частью лимбической системы, а некоторые — нет. Но даже визуализация активности мозга при различных эмоциональных состояниях не дает четкого понимания нейронной основы переживания эмоций. Мы не знаем, какая из активных областей мозга

отвечает за чувства. Является ли она самой активной областью, или это все области вместе взятые, или что-то еще? И что нам делать с данными, что некоторые мозговые структуры активируются во многих эмоциональных состояниях, в то время как активация других более характерна для определенных эмоций? В таком случае будет ли правильно думать о деятельности мозга как об отражении чувств, или, возможно, чувства – это возникающие ощущения, основанные на комбинациях активных нейронов, ни один из которых сам по себе не сигнализирует об эмоции?

В этой главе мы сосредоточились на нескольких структурах мозга, на участие которых в эмоциях указывают убедительные данные. Наш сегодняшний подход к проблеме заключается в том, что комбинация исследований поражений мозга, его стимуляции и томографии проделали вместе хорошую работу по идентификации структур, являющихся кандидатами на обработку эмоций. Потребуется еще гораздо больше усилий, чтобы определить, какие корковые и подкорковые области в этом участвуют.

Эмоциональное переживание является результатом сложных взаимодействий между сенсорными стимулами, мозговыми цепями, прошлыми переживаниями и активностью нейромедиаторных систем. В свете этой сложной проблемы совсем не удивительно, что люди демонстрируют широкий спектр эмоциональных нарушений и расстройств настроения, которые мы рассмотрим в главе 22.

Разбираясь в нейронной основе эмоций, имейте в виду, что структуры, демонстрирующие связь с эмоциями, также обладают и другими функциями. Обнаруженная Брока лимбическая доля долгое время считалась в первую очередь обонятельной системой. И хотя наши взгляды сильно поменялись со времен Брока, части мозга, участвующие в обонянии, были включены в определение лимбической системы. В главе 24 мы покажем, что некоторые из лимбических структур играют важную роль также в обучении и памяти. Эмоции – это расплывчатые переживания, которые влияют на наш мозг и поведение многими способами, поэтому представляется логичным, что эмоциональная обработка должна быть переплетена с другими функциями мозга.



Ключевые термины

Вступление
аффективная нейронаука

Первые теории эмоций
теория Джеймса–Ланге
теория Кэннона–Барда
бессознательная эмоция

Лимбическая система
лимбическая доля
круг Пейпеца
лимбическая система

Теории и нейронные представления эмоций
теория базовых эмоций
базовые эмоции
пространственная теория эмоций
психологические конструкционистские теории эмоций

Страх и миндалина
синдром Клювера–Бюси
миндалина
сформированный страх

Гнев и агрессия
хищническая агрессия
аффективная агрессия
психохирургия
ложная ярость
медиальный пучок переднего мозга
дорсальный продолговатый пучок
околоводопроводное серое вещество
серотонинодефицитная гипотеза



Обзорные вопросы

1. Какова согласно теориям эмоций Джеймса–Ланге и Кэннона–Барда взаимосвязь между беспокойством, которое вы почувствовали бы после того, как проспали свой экзамен, и вашими физическими реакциями на ситуацию? Ощущали ли вы беспокойство до или после учащения сердечного ритма?
2. Как изменилось определение лимбической системы и мнений о ее функции со времен Брока?
3. Какие процедуры вызывают аномальную реакцию ярости у экспериментального животного? Как мы можем знать, что животное чувствует злость?
4. Какие изменения в эмоциях наблюдались после височной лоботомии у обезьян Клювера и Буси? Из многочисленных анатомических структур, которые они удалили, какие считаются тесно ассоциированными с изменениями темперамента?
5. Почему двусторонняя амигдалэктомия у доминирующей обезьяны в колонии приводит к тому, что обезьяна становится подчиненной?
6. Какие предположения о лимбических структурах лежат в основе хирургического лечения эмоциональных расстройств?
7. Препарат флуоксетин (прозак) является селективным ингибитором обратного захвата серотонина. Как этот препарат способен влиять на уровень беспокойства и агрессии человека?
8. Что отличает основные эмоциональные, пространственные и психологические конструкционистские теории эмоций?
9. Как отличаются паттерны мозговой активности для грусти и страха?

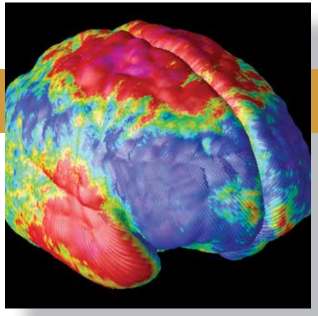


Дополнительная литература

1. Barrett L.F., Satpute A.B. 2013. Large-scale networks in affective and social neuroscience: towards an integrative functional architecture of the brain. *Current Opinion in Neurobiology* 23: 361–372.
2. Dagleish T. 2004. The emotional brain. *Nature Reviews* 5: 582–589.
3. Dolan R.J. 2002. Emotion, cognition, and behavior. *Science* 298: 1191–1194.
4. Duke A.A., Bell R., Begue L., Eisenlohr-Moul T. 2013. Revisiting the serotonin-aggression relation in humans: a meta-analysis. *Psychological Bulletin* 139: 1148–1172.
5. Gendron M., Barrett L.F. 2009. Reconstructing the past: a century of ideas about emotion in psychology. *Emotion Review* 1: 316–339.
6. Gross C.T., Canteras N.S. 2012. The many paths to fear. *Nature Reviews Neuroscience* 13: 651–658.
7. Hamann S. 2012. Mapping discrete and dimensional emotions onto the brain: controversies and consensus. *Trends in Cognitive Sciences* 16: 458–466.
8. LeDoux J. 2012. Rethinking the emotional brain. *Neuron* 73: 653–676.
9. Lindquist K.A., Wager T.D., Kober H., Bliss-Moreau E., Barrett L.F. 2012. The brain basis of emotion: a meta-analytic review. *Behavioral and Brain Sciences* 35: 121–143.
10. McGaugh J.L. 2004 The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience* 27: 1–28.

ГЛАВА 19

Мозговые ритмы и сон



В этой главе…



ВВЕДЕНИЕ

Земля является ритмичной средой обитания. Температура, осадки и дневное освещение меняются в зависимости от времен года; день чередуется с ночью каждые сутки; приливы и отливы сменяют друг друга. Чтобы животное могло успешно бороться за существование и выживать, его поведение должно совпадать с окружающими ритмами. Мозг выработал различные системы ритмического контроля. Сон и бодрствование — наиболее яркие примеры периодического поведения. Некоторые контролируемые мозгом ритмы имеют гораздо более длительные, чем сон, периоды, как у животных, впадающих в спячку, а некоторые имеют более короткие периоды, как циклы дыхания, шаги при ходьбе, повторяющиеся фазы в одном ночном сне и электрические ритмы коры головного мозга. Функции одних ритмов очевидны, а других — неясны, некоторые из них даже могут свидетельствовать о патологии.

В этой главе мы исследуем отдельные мозговые ритмы, начиная с быстрых и заканчивая медленными. Передний мозг, особенно кора большого мозга, вырабатывает ряд быстрых электрических ритмов, легко измеряемых и тесно связанных с интересными поведениями, в том числе сном. Мы поговорим об электроэнцефалограмме, или ЭЭГ, поскольку этот классический метод регистрации мозговых ритмов является важным для изучения сна. Мы исследуем сон подробно, потому что он сложен, вездесущ и очень дорог нашему сердцу. В конце мы подытожим то, что известно о наших внутренних часах, которые регулируют ежедневные взлеты и падения гормонов, температуру тела, бодрствование и обмен веществ. Почти все физиологические функции изменяются в соответствии с ежедневными циклами, известными как *циркадные ритмы*. Часы, которые отсчитывают циркадные ритмы, находятся в мозге, сверяются с солнцем через визуальную систему и сильно влияют на наше здоровье и благополучие.

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММА

Иногда лес более интересен, чем отдельные деревья. Поэтому нас часто гораздо менее интересует активность отдельных нейронов, чем понимание активности большой их популяции. **Электроэнцефалограмма (ЭЭГ)** представляет собой метод измерения электрической активности на поверхности головы, который позволяет нам представить совокупную активность коры мозга. В основе ЭЭГ лежит работа, проделанная английским физиологом Ричардом Катоном в 1875 г. Катон произвел электрические записи с поверхности головы собаки и кролика с использованием примитивного устройства, чувствительного к напряжению. ЭЭГ чело-

века впервые была записана в 1929 г. австрийским психиатром Хансом Бергером, заметившим, что ЭЭГ бодрствования и сна сильно различаются. На рис. 19.1 показана одна из первых опубликованных им записей, снятая с головы его 15-летнего сына Клауса. Сегодня ЭЭГ используется в первую очередь для диагностики некоторых неврологических состояний, особенно приступов эпилепсии, а также в исследовательских целях, главным образом с целью изучения стадий сна и когнитивных процессов во время бодрствования.

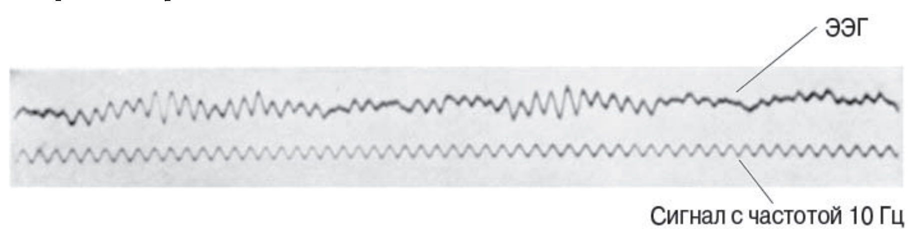


Рис. 19.1. **Первый опубликованный ритм ЭЭГ человека.** (*Источник:* [*Berger*, 1929])

Запись мозговых волн

Запись ЭЭГ относительно проста. Как правило, метод неинвазивный и безболезненный. Многие люди комфортно спят всю ночь с одетыми электродами ЭЭГ в лабораториях по изучению сна (рис. 19.2). Электроды — это провода, прикрепленные к волосистой части головы посредством проводящей пасты, чтобы обеспечить соединение с низким сопротивлением. На рис. 19.3 показана общая конфигурация ЭЭГ, в которой около двух десятков электродов фиксируются в стандартных позициях на голове и подключаются к усилителям и записывающим устройствам. Небольшие колебания напряжения, обычно амплитудой в несколько десятков микровольт (мкВ), улавливаются между отдельными парами электродов. Различные области мозга — передние и задние, левые и правые — можно изучить, выбрав соответствующие пары электродов. Обычная запись ЭЭГ представляет собой набор множества одновременных каракулей, которые указывают на изменение напряжения между парами электродов.

Какая часть нервной системы генерирует колебания и волны ЭЭГ? По большей части ЭЭГ измеряет напряжение, генерируемое токами, которые проходят при синаптическом возбуждении дендритов множества пирамидальных нейронов коры мозга, расположенных прямо под черепом и составляющих б*о*льшую часть массы мозга. Но электрический вклад любого отдельно взятого кортикального нейрона чрезвычайно мал, а сигнал должен проникать через несколько слоев ненейронной ткани, включая мозговые оболочки, жидкость, кости черепа и кожу, чтобы достичь электродов

(рис. 19.4). Следовательно, чтобы сгенерировать достаточно сильный для измерения ЭЭГ сигнал, требуется много тысяч лежащих под ними нейронов, активированных вместе.



***Рис. 19.2.* Испытуемый в процессе исследования сна.** Испытуемый здесь — американский исследователь сна Натаниэль Клейтман, первооткрыватель REM-сна. Белые пятна на голове — куски пластыря, удерживающие электроды ЭЭГ, а пластыри на лице удерживают электроды, которые отслеживают движения его глаз. (*Источник:* [*Carskadon*, 1993])

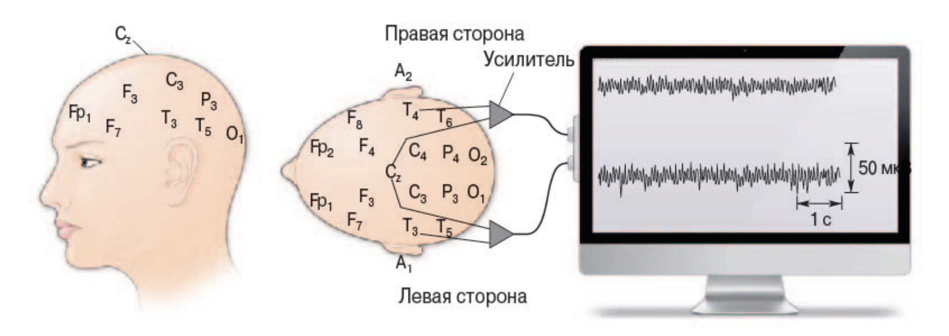


***Рис. 19.3.* Стандартные положения при размещении электродов ЭЭГ.** А (ушной раковины, или уха); С (центральный); Cz (макушечный); F (лобный); Fp (лобный полюс); O (затылочный); P (теменной); T (височный). Провода от пар электродов подаются на усилители, и каждый записывает измерение разности напряжения между двумя точками на скальпе. Сигнал от каждого усилителя передается на компьютер для анализа и отображения

Из этого можно сделать один интересный вывод: амплитуда сигнала ЭЭГ сильно зависит от того, насколько *синхронна* активность подлежащих нейронов. Когда группа клеток возбуждается одновременно, крошечные сигналы суммируются, чтобы генерировать один большой поверхностный сигнал. Однако когда каждая клетка получает такое же количество возбуждения, но оно растянуто во времени, суммарные сигналы будут скудными и нерегулярными (рис. 19.5). Заметьте, что в этом случае *количество* активированных клеток и *общее количество возбуждения*, возможно, не изменились, а изменилось только время активности. Если синхронное возбуждение этой группы клеток будет повторяться снова и снова, результирующая

ЭЭГ будет состоять из больших ритмических волн. Мы часто описываем ритмические сигналы ЭЭГ в терминах их относительной амплитуды, что указывает на то, какой синхронной является внутренняя активность (хотя другие факторы, особенно количество активных нейронов, также влияют на амплитуду).

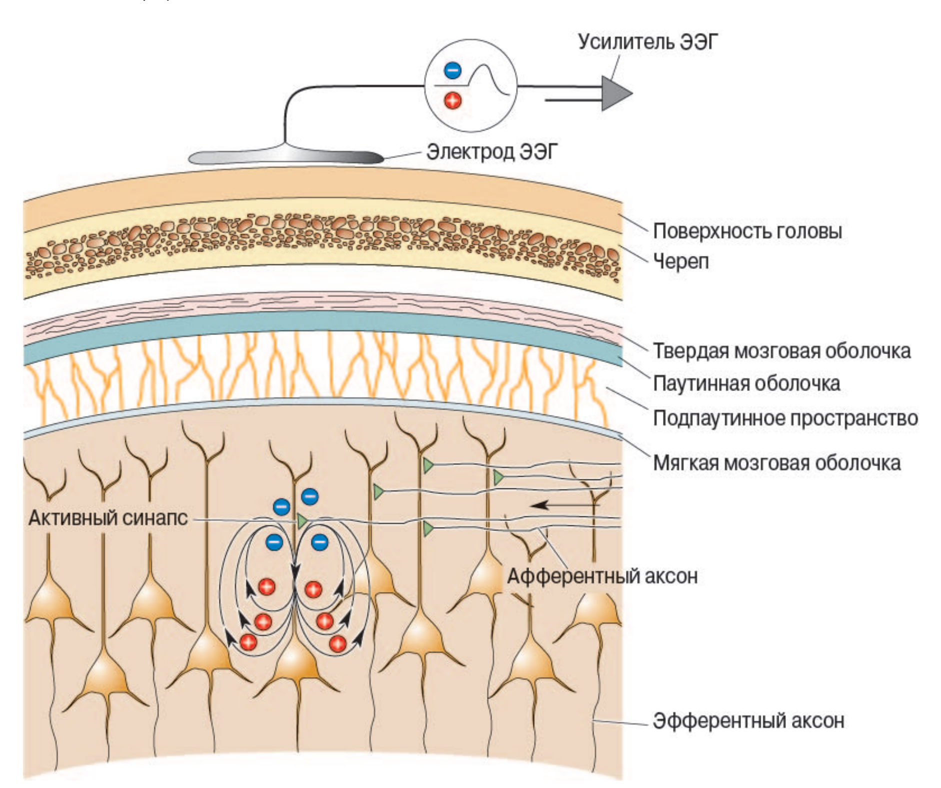


***Рис. 19.4.* Генерация очень малых электрических полей синаптическим током в пирамидальных клетках.** В этом случае активным является синапс в верхней части дендрита. Когда афферентный аксон посылает сигнал, предсинаптическая терминаль высвобождает глутамат, который открывает катионные каналы. Положительные токи перетекают в дендрит, оставляя небольшой отрицательный заряд во внеклеточной жидкости. Ток распространяется по дендриту и исчезает в его более глубоких частях, оставляя жидкость в этих участках слегка положительно заряженной. ЭЭГ-электрод (расположенный на некотором расстоянии по отношению ко второму электроду) измеряет этот паттерн через толстые слои ткани. Только в случае, когда тысячи клеток вкладывают свое небольшое напряжение, сигнал становится достаточно большим, чтобы достичь поверхности головы. (Обратите внимание, что ЭЭГ собирает выстраивающиеся сигналы с отрицательными зарядами вверху.)

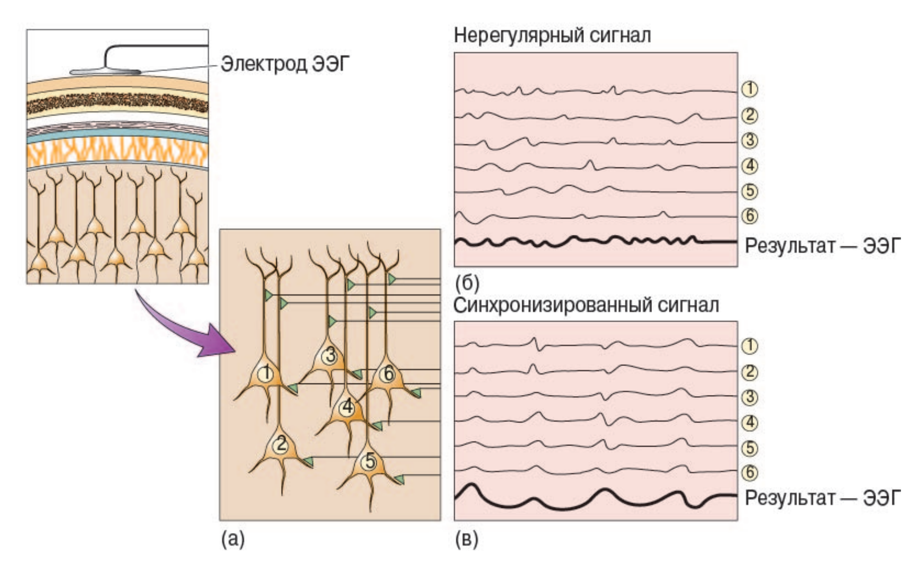


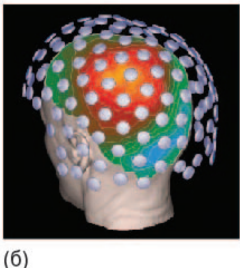
***Рис. 19.5.* Генерация больших сигналов ЭЭГ с помощью синхронной активности.** (а) В популяции пирамидальных клеток, расположенных под электродом ЭЭГ, каждый нейрон получает много синаптических входных сигналов. (б) Если входящие сигналы посылаются с нерегулярными интервалами, реакции пирамидальных клеток не синхронизируются, а суммарная активность, обнаруженная электродом, имеет малую амплитуду. (**в**) Если такое же количество синапсов посылают сигналы в узком временном окне, реакции пирамидальных клеток синхронизируются, а полученная ЭЭГ намного больше

Альтернативным способом записи ритмов церебральной коры является **магнитоэнцефалография (МЭГ).** Вспомните из физики, что всякий раз при прохождении электрического тока создается магнитное поле в соответствии с "правилом правой руки" (когда вы держите пальцы правой руки свободными и ваш большой палец указывает направление движения электрического тока, то остальные ваши пальцы будут указывать направление магнитного поля). Разумеется, когда нейроны генерируют токи, как на рис. 19.4, они тоже должны генерировать магнитное поле. Но магнитное поле, которое они генерируют, является незначительным. Даже самая сильная активность мозга, со многими синхронно активными нейронами генерирует поле с силой, которая составляет одну миллиардную от силы магнитного поля, генерируемого Землей, ближайшими линиями электропередач и движением удаленных металлических предметов, таких как лифты и автомобили. Обнаружение бесконечно малых магнитных сигналов мозга среди таких относительно огромных источников магнитного "шума" окружающей среды аналогично попыткам услышать движение мыши посреди рок-концерта! Тре-

буется особая экранированная комната, защищенная от магнитных помех, и большой дорогостоящий прибор с высокочувствительными магнитными детекторами, которые охлаждаются жидким гелием до –269°С (рис. 19.6).

Возможности МЭГ дополняют возможности других методов, которые измеряют работу мозга. МЭГ намного лучше, чем ЭЭГ, локализует источники нейронной активности в головном мозге, особенно расположенные глубоко по отношению к поверхности. Подобно ЭЭГ, МЭГ может регистрировать быстрые колебания нейронной активности, которые гораздо быстрее тех, что можно обнаружить с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (см. врезку 7.3 в главе 7, том 1). Тем не менее МЭГ не может предоставлять столь детализованные изображения, которые дает фМРТ. Другим важным отличием является то, что ЭЭГ и МЭГ непосредственно измеряют активность нейронов, тогда как фМРТ и ПЭТ обнаруживают изменения в потоке крови или метаболизме, которые только отчасти контролируются нейронной активностью, но также могут быть усилены и другими физиологическими факторами. В настоящее время МЭГ используется в экспериментальных исследованиях человеческого мозга, его когнитивных функций и в качестве вспомогательного инструмента в диагностике эпилепсии и нарушений речи (врезка 19.1).


(а)


(б)

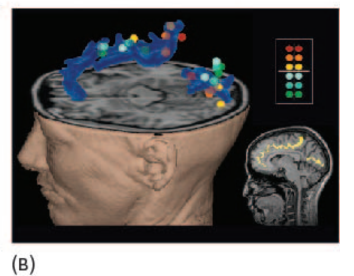
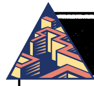

(в)

Рис. 19.6. **Магнитоэнцефалография (МЭГ).** (а) Человек, проходящий сканирование МЭГ. (б) Крошечные магнитные сигналы, генерируемые нейронами в мозге, обнаруживаются с помощью устройства, состоящего из 150 чувствительных магнитных датчиков. (**в**) Исследователи используют сигналы для вычисления местоположения источников нейронной активности (обозначенные цветами на этом изображении). (*Источники:* фрагмент (а) — `https://www.nimh.nih.gov/`; фрагменты (б) и (в) — Los Alamos National Laboratory)



Врезка 19.1. Дорогой открытий



Загадка мозговых ритмов

Стефани Р. Джонс

Я всегда любила хорошие загадки, а что может быть лучше, чем головоломка по разгадыванию того, как наш мозг формирует восприятия и действия? Не эту задачу я собиралась решать, когда только начиналась моя карьера. Мой аналитический склад ума помог мне получить докторскую степень по математике в Бостонском университете. Я намеревалась изучать математику хаоса, но, как это бывает со многими карьерными планами, мой путь неожиданно отклонился. Через год после защиты моей работы математик Нэнси Копелл на волне растущего интереса к применению теории динамических систем к изучению биологических явлений, включая нейронауки, основала Центр биодинамики. После посещения нескольких лекции по нейронауке я поняла, что это та задача, которую я хочу помочь решить. К моему счастью, Нэнси взяла меня к себе в ученицы. Я начала применять математику к исследованию ритмичной активности в упрощенных представлениях нейронных цепей, таких как сеть центральных генераторов паттернов, которая управляет плаванием у раков. К тому времени как я закончила докторскую работу по математике, я страстно прониклась нейронаукой. Я знала, что хочу применять свои знания для понимания динамики человеческого мозга. Я и не представляла, сколько пазлов в этой головоломке!

В течение следующего десятилетия я изучала ритмы человеческого мозга, используя магнитную энцефалографию (МЭГ) в центре визуализации головного мозга в Центральной больнице Массачусетса. В этой больнице на путь открытий меня снова направили фантастически одаренные наставники и коллеги. Первым из них стал мой нынешний коллега нейрофизиолог Крис Мур, который сам был в то время аспирантом. Крис посвятил меня в нюансы нейронауки и в идею о том, что соматосенсорная система является “идеальной системой для изучения” из-за ее похожего на головоломку топографического представления тела, или гомункула (см. рис. 12.19 в главе 12, том 2). С помощью МЭГ мы начали изучать тактильные ощущения, например обнаружение легкого касания к кончикам пальцев у людей. Понятие Криса о том, что эта система “идеальна”, было удачным, как мы удивительным образом обнаружили под руководством директора центра МЭГ, физика Матти Хямяляйнена. Матти разъяснил мне входящую и выходящую информацию, предоставляемую сбором данных в МЭГ и, что более важно, электромагнитной физике, лежащей в основе этих сигналов мозга. Я узнала, что внутриклеточные токи, проходящие по длинным вытянутым дендритам пирамидальных нейронов, являются первичными генераторами регистрируемых сигналов магнитных полей. Более того, пирамидальные нейроны в первичной соматосенсорной коре (S1) “идеально” ориентированы на производство сильных сигналов МЭГ, когда палец чего-то касается, сигналов, которые могут быть надежно локализованы в представлении руки в зоне S1. Это позволило нам провести подробное изучение нейронных генераторов мозговых ритмов.

Во всех записях МЭГ (и ЭЭГ) доминирующими видами активности в зоне S1 являются низкочастотные ритмы большой амплитуды, включая бета-ритмы с частотой 15–29 Гц. Мы обнаружили, что, когда субъект направляет свое внимание

на палец до прикосновения к нему, бета-ритмы в участке руки в S1 понижаются по сравнению с тем, когда внимание направлено в любое другое место. Внимание и сокращение бета-ритмов связаны с возрастанием способности субъекта чувствовать легкое прикосновение. Наши результаты были сходны с предыдущими открытиями, касающимися визуальной коры, согласно которым бета-ритмы могут сигнализировать о тормозящих процессах в сенсорных областях коры. Но почему? Что делают эти ритмы, если вообще делают что-либо, что связывает их со сниженным восприятием? И почему при таких состояниях, как болезнь Паркинсона, бета-ритмы, чрезмерно выраженные в двигательной коре, связаны со снижением двигательной активности?

Чтобы решить эту часть головоломки, я обратилась к своим математическим знаниям и начала строить вычислительную нейронную модель для изучения происхождения этих ритмов. Моя предыдущая работа дала мне твердую уверенность в том, с какой регулярностью ритмы будут возникать из нейронных цепей. Однако после многих исследований с использованием упрощенной математической модели нейронных цепей (например, сокращение активности целого нейрона до одной точки), я поняла, что эти модели просто не способны воспроизвести сигналы, аналогичные тем, что на записи. Затем я обратилась к новаторской работе Йошио Окады, который объединил экспериментальное и математическое моделирование для понимания МЭГ-сигналов, идущих от пирамидальных нейронов. Вооруженная новыми знаниями в биофизике, лежащей в основе МЭГ, я создала более сложные модели, которые включали подробности структуры и физиологию пирамидальных нейронов и других типов кортикальных нейронов. Это начинание заняло у меня несколько лет, в течение которых я также родила первого из своих троих детей.

К моему восхищению, подробная модель привела к новым и непредсказуемым предвосхищениям ритмов. В частности, она предсказала, что бета-ритмы возникают из интеграции двух наборов синаптических сигналов, которые примерно синхронны, что приводит к возбуждению различных частей дендритов пирамидальных клеток. Эти сигналы приводят в действие восходящие и нисходящие переменные электрические токи в дендритах для воспроизведения ритмов, во многом совпадающих с записями. Модель не только учитывала многие особенности МЭГ-ритмов в S1, но также предполагала, как эти ритмы влияют на сенсорную обработку. Впоследствии я протестировала эти вторичные прогнозы с данными МЭГ, и, к моему удивлению, они были подтверждены! Это открытие было захватывающим, поскольку математическая модель теперь предсказывала, как будут выглядеть данные из новых экспериментов. Наконец, кусочки головоломки сложились вместе!

Точное соответствие между выходными данными модели и записью экспериментальных данных дает нам уверенность в смоделированных прогнозах того, как нейроны генерируют бета-ритмы. Еще более важно то, что модель показывает, как ритмы влияют на функцию мозга. Благодаря продолжению сотрудничества с Крисом Муром, а также другими нейрофизиологами и нейрохирургами в настоящее время мы тестируем предположения, вытекающие из модели, с помощью записи электродами. Мы можем обнаружить части, которые не совсем соответствуют предсказанию модели. Однако благодаря сотрудничеству и взаимодействию междисциплинарных методов я убеждена, что мы сможем построить интерпретационные мосты между нейронной активностью и работой человеческого мозга. Разгадка головоломки ритмов мозга будет важным и захватывающим шагом на этом пути.

Ритмы ЭЭГ

ЭЭГ-ритмы сильно различаются и часто соотносятся с конкретными поведенческими состояниями (например, состояние внимательности, сна или бодрствования) и патологиями (судороги или кома). На рис. 19.7 показан фрагмент нормальной ЭЭГ. Мозг может генерировать как медленные ритмы, с частотой примерно 0,05 Гц, так и быстрые, с частотой 500 Гц и более. Основные ритмы ЭЭГ классифицируются по их диапазону частот, и каждый диапазон назван буквой греческого алфавита. *Дельта-ритмы* — это медленные ритмы, частотой менее 4 Гц, часто они имеют большую амплитуду и являются характерной чертой глубокого сна. *Тета-ритмы* имеют частоту 4–7 Гц и могут возникать как в состоянии сна, так и бодрствования. *Альфа-ритмы* частотой 8–13 Гц имеют максимальную амплитуду в затылочной коре и связаны со спокойными состояниями бодрствования; *Мю-ритмы* аналогичны по частоте альфа-ритмам, но имеют наибольшую амплитуду в моторных и соматосенсорных областях. *Бета-ритмы* имеют частоту около 15–30 Гц. *Гамма-ритмы* являются относительно быстрыми, имеют частоту 30–90 Гц и сигнализируют об активированной или внимательной коре. К дополнительным ритмам относятся *сонные веретена* (или сигма-ритм), короткие волны в 8–14 Гц, связанные со сном, и *рябь*, короткие вспышки колебаний частотой 80–200 Гц. Интересной особенностью ритмов ЭЭГ является то, что их характеристики удивительно похожи среди всех млекопитающих от мышей до людей, несмотря на то, что масса мозга у них различается в 17 000 раз (рис. 19.8).

Хотя анализ ЭЭГ не может рассказать нам о том, *что* человек думает, он может помочь нам узнать, думает *ли* человек. В общем, высокочастотные низкоамплитудные ритмы связаны с бдительностью и бодрствованием или

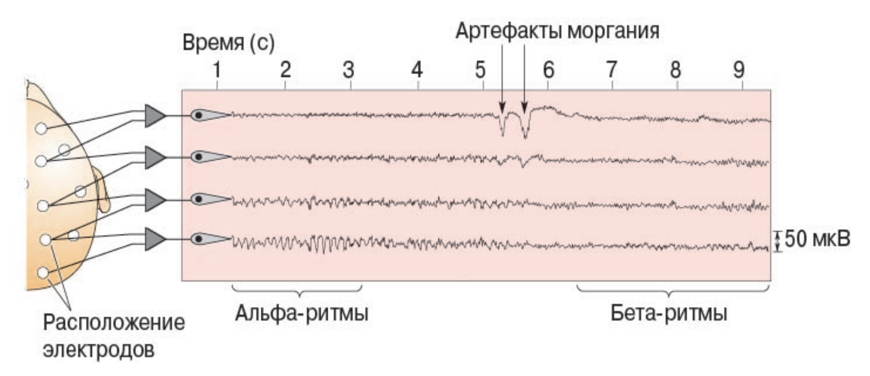


Рис. 19.7. **Нормальная ЭЭГ.** Субъект неактивен и спокоен, слева показаны записанные участки. Первые несколько секунд показывают нормальную альфа-активность, которая имеет частоту 8–13 Гц и является наибольшей в затылочной области. Примерно в середине записи субъект открыл глаза, о чем просигналил большой мигающий артефакт на верхних графиках (стрелки) и подавленность альфа-ритмов

стадиями сна, что сопровождаются сновидениями. Низкочастотные, высокоамплитудные ритмы ассоциируются со стадиями сна, не связанными со сновидениями, определенными наркотическими состояниями или патологическими коматозными состояниями. Это логично, потому что, когда кора наиболее активно занимается обработкой информации, независимо от того, получает она ее из сенсорного источника или из внутренних процессов, уровень активности корковых нейронов является относительно высоким и несинхронизированным. Другими словами, каждый нейрон или очень малая группа нейронов активно участвуют в немного разных аспектах сложной когнитивной задачи; они быстро подают сигналы, но не полностью синхронизируются с большинством своих соседей. Это приводит к низкой синхронизации, поэтому амплитуда ЭЭГ низкая, и преобладают в ней гамма- и бета-ритмы. И, напротив, во время глубокого сна корковые нейроны не участвуют в обработке информации, и большое их количество фазово возбуждается общим, медленным, ритмичным сигналом. В этом случае синхронизация высока, поэтому высокой будет и амплитуда ЭЭГ.

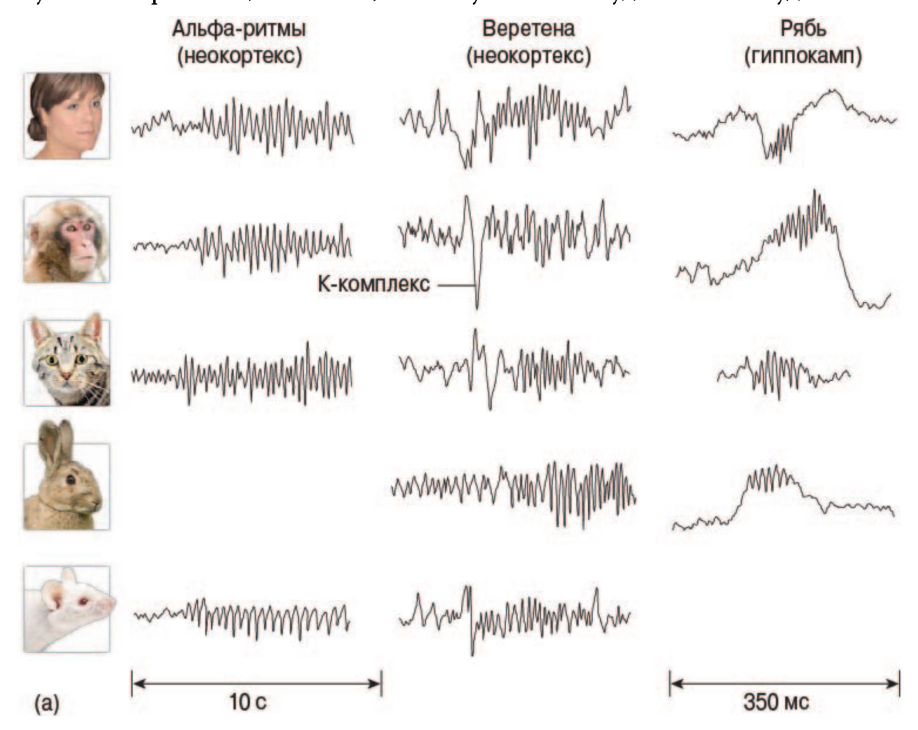


***Рис. 19.8.* ЭЭГ-ритмы у разных видов животных.** (а) Примеры альфа-ритмов, сонных веретен и ряби у человека, макаки, кошки, кролика и крысы. Обратите внимание, что 10-секундная калибровка альфа-ритмов также связана с веретенами. (*Источник:* [*Buzsáki* et al., 2013])

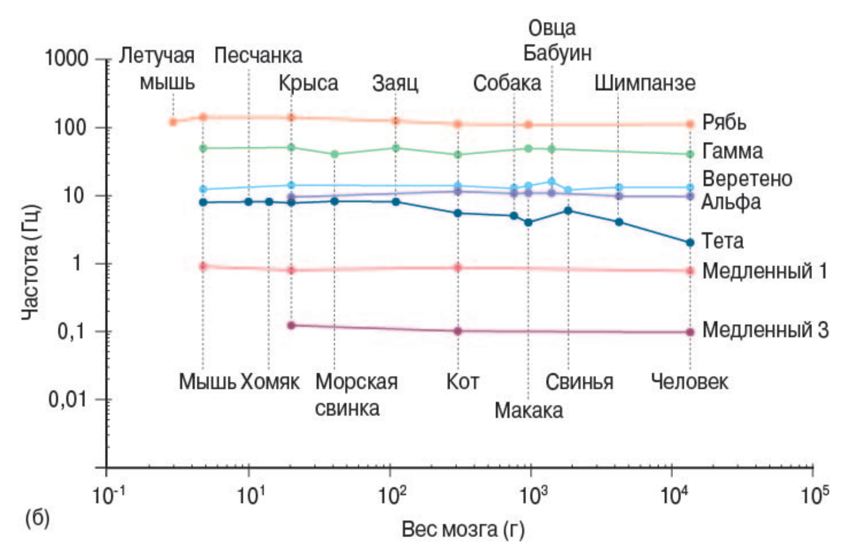


***Рис. 19.8.* ЭЭГ-ритмы у разных видов животных** (*продолжение*). (б) Связь между массой головного мозга и главной частотой для каждого отдельного типа ритма ЭЭГ у всех видов. Каждая цветная линия представляет частоту определенного ритма, записанного у разных видов животных (отсутствие данных о конкретном ритме у вида не обязательно означает, что у него этот ритм отсутствует). Обратите внимание, как мало меняются качества ЭЭГ-ритмов, несмотря на большое различие размеров мозга. (*Источник:* [*Buzsáki* et al., 2013])

Механизмы и значения мозговых ритмов

Электрические ритмы изобилуют в церебральной коре. Но как они генерируются и каковы их функции, если таковые вообще имеются? Рассмотрим каждый из этих вопросов.

Генерация синхронных ритмов

Активность большого набора нейронов будет производить синхронизированные колебания одним из двух основных способов: 1) все они могут получать сигналы от центральных часов или *водителя ритма*, либо 2) они могут делить или распределять функцию синхронизации между собой, взаимно возбуждая или ингибируя друг друга. Первый механизм подобен игре группы музыкантов с дирижером, причем каждый музыкант вступает строго в свое время по взмаху палочки дирижера (рис. 19.9, *а*). Второй механизм является более тонким, поскольку время вступления определяется коллективным поведением самих кортикальных нейронов. В музыкальном плане это больше похоже на импровизацию (рис. 19.9, *б*).

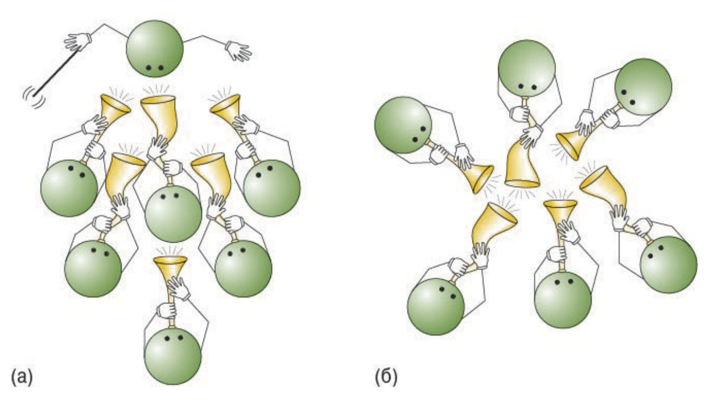


Рис. 19.9. **Два механизма синхронного ритма.** Синхронные ритмы могут (а) управляться водителем ритма или (б) являться результатом коллективного поведения всех участников

Концепцию совместного синхронного ритма можно легко продемонстрировать с помощью группы людей, и не обязательно музыкантов. Просто скажите им, чтобы они начали хлопать, но не давайте никаких инструкций о том, как быстро хлопать или после чьих хлопков вступать. Почти сразу же все они станут хлопать синхронно! Как? Слушая и наблюдая друг за другом, они будут корректировать свой темп, чтобы совпадать с остальными. Ключевым фактором является взаимодействие человека с человеком; в сети нейронов эти взаимодействия происходят посредством синаптических связей. Люди, естественно, склонны хлопать в небольшом диапазоне частот, поэтому им не требуется существенно корректировать свой темп, чтобы хлопать синхронно. Аналогично некоторые нейроны могут посылать сигналы на некоторых частотах гораздо больше, чем на других. Такое коллективное, организованное поведение может генерировать ритмы внушительных размеров, которые могут перемещаться в пространстве и времени. Вы когда-нибудь принимали участие в создании людской волны на переполненных трибунах футбольного стадиона?

Много разных нейронных схем могут генерировать ритмичную активность. Очень простая модель осциллятора, состоящего только из одного возбуждающего и одного тормозного нейрона, показана на рис. 19.10. Большинство реальных нейронных осцилляторов включают гораздо большее число нейронов, но основные их черты сходны: источник постоянного возбуждения, соединения обратной связи, синаптическое возбуждение и торможение.

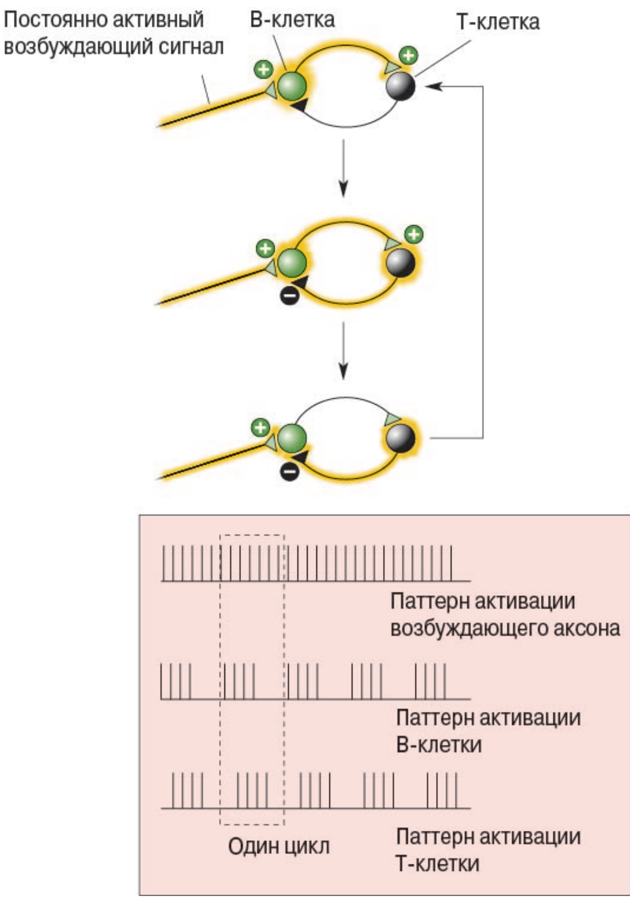


Рис. 19.10. **Двухнейронный осциллятор.** Одна возбужденная клетка (В-клетка) и одна тормозная клетка (Т-клетка) накладывают свои синапсы друг на друга. Пока существует постоянный возбуждающий сигнал (который не должен быть ритмичным), воздействующий на В-клетку, активность будет циркулировать и распределяться между двумя нейронами. Один цикл активности в этой цепи будет генерировать паттерн сигналов, выделенный в рамку пунктирной линией

Внутри мозга млекопитающих ритмическая синхронная активность обычно координируется комбинацией водителя ритма и коллективных методов. Например, таламус с его массивными сигналами ко всем участкам коры может действовать как мощный водитель ритма. При определенных условиях таламические нейроны могут генерировать очень ритмичные разряды потенциалов действия (рис. 19.11). Но каким же образом нейроны таламуса вызывают осцилляции? Некоторые клетки таламуса имеют определенный набор потенциал-зависимых ионных каналов, которые по-

зволяют каждой клетке генерировать очень ритмичные, самоподдерживающиеся паттерны активности, даже при отсутствии сигнала к клетке извне. Ритмическая активность каждого таламического нейрона – водителя ритма синхронизируется со многими другими клетками таламуса посредством коллективного взаимодействия по принципу хлопанья в ладоши. Синаптические связи между возбуждающими и тормозными таламическими нейронами побуждают каждый отдельный нейрон соответствовать ритму группы. Эти скоординированные ритмы затем передаются в кору таламокортикальными аксонами, которые возбуждают нейроны в коре головного мозга. Таким образом, относительно небольшая группа централизованных таламических клеток (действующая как дирижер оркестра) может заставить значительно бо́льшую группу клеток коры (действующих как оркестр) соответствовать таламическому ритму (рис. 19.12).

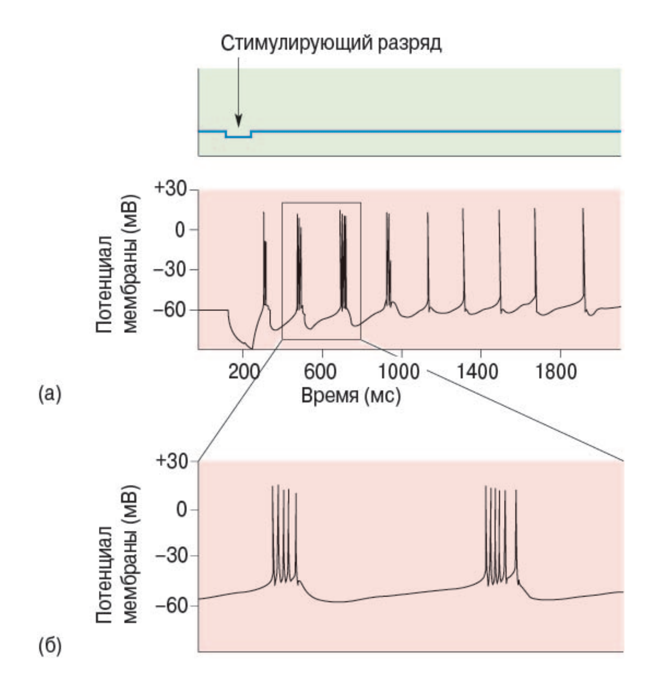


***Рис. 19.11.* Однонейронный осциллятор.** Время от времени в состоянии сна таламические нейроны посылают сигналы с ритмичными паттернами, которые не отражают их входящий сигнал. Здесь показаны внутриклеточные записи мембранного потенциала в подобном случае. (а) Применялся короткий импульс (менее 0,1 с) стимулирующего тока, и клетка реагировала почти 2 с, посылая ритмические сигналы, сначала импульсами частотой около 5 Гц, а затем одиночными спайками. (б) Два всплеска, растянутых во времени; каждый всплеск является кластером из пяти или шести потенциалов действия. (*Источник:* адаптировано из [*Bal* and *McCormick*, 1993, fig. 2])

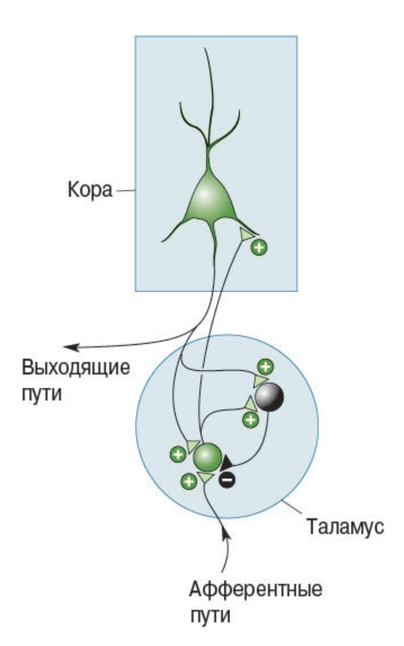


Рис. 19.12. Ритмы таламуса управляют ритмами в коре мозга. Таламус способен генерировать ритмичную активность благодаря внутренним свойствам его нейронов и их синаптическим взаимосвязям. В таламусе зеленым цветом отмечена популяция возбуждающих нейронов, а черным — популяция тормозных нейронов

Некоторые ритмы коры мозга не зависят от таламического водителя ритма, но полагаются на коллективное кооперативное взаимодействие самих корковых нейронов. В этом случае возбуждающие и тормозные взаимосвязи нейронов приводят к скоординированной синхронной модели активности, которая может оставаться локализованной или распространяться, охватывая более крупные области коры.

Функции мозговых ритмов

Кортикальные ритмы выглядят захватывающе, если смотреть на них в ЭЭГ, и связаны со столь многими видами интересного человеческого поведения, что мы должны спросить: “Зачем так много ритмов? И, что еще более важно, служат ли они определенной цели?” Удовлетворительного ответа пока нет. Предположений много, но конкретных доказательств мало. Одна из гипотез, объясняющая ритмы, связанные со сном, заключается в том, что они являются способом отсоединения коры мозга от источников сенсорного сигнала. Когда вы бодрствуете, таламус позволяет сенсорной информации проходить через себя и передает ее дальше, в кору. Когда вы спите, таламические нейроны входят в самогенерируемое ритмичное состояние, которое препятствует передаче организованной сенсорной информации в кору. Хотя эта идея интуитивно привлекательна (большинство людей предпочитают спать в темноте и тишине), она не объясняет, зачем нужны ритмы. Почему бы просто не ингибировать полностью таламус и не позволить коре спокойно отдохнуть?

Также было предложено объяснение функции быстрых ритмов в бодрствующей коре. Одна схема, объясняющая визуальное восприятие, использует тот факт, что корковые нейроны, реагирующие на один и тот же объект, являются синхронно активными. Уолтер Фримен, нейробиолог из Калифорнийского университета в Беркли, впервые выдвинул идею о том, что нейронные ритмы используются для координации деятельности между областями нервной системы. Как сенсорная, так и двигательная система

бодрствующего мозга часто генерируют всплески синхронной нейронной активности, которые приводят к появлению гамма-ритмов ЭЭГ (30–90 Гц).

С помощью кратковременной синхронизации быстрых колебаний, генерируемых различными областями мозговой коры, мозг, вероятно, связывает различные нейронные компоненты в единую перцептивную конструкцию. Например, когда вы пытаетесь поймать баскетбольный мяч, разные группы нейронов, которые одновременно реагируют на конкретную форму, цвет, движение, расстояние и даже значимость баскетбольного мяча, как правило, посылают синхронные колебания. Тот факт, что колебания этих разбросанных групп клеток (тех, которые вместе кодируют "игру в баскетбол") очень синхронны, может пометить их как значимую группу, отличную от других близлежащих групп нейронов, тем самым собирая разрозненные нейронные фрагменты "баскетбольной головоломки". Подтверждение этой идеи является косвенным, далеко не доказанным и, понятное дело, спорным.

На данный момент функции ритмов в коре головного мозга по большей части являются загадкой. Одна из вероятных гипотез гласит, что большинство ритмов не имеют прямой функции. Вместо этого они могут быть интригующим, но несущественным побочным продуктом стремления цепей мозга к сильной взаимосвязи, с различными формами возбуждающей обратной связи. Когда что-то возбуждается само, будь то звуковой усилитель или человеческая волна на стадионе, это часто приводит к нестабильности или колебаниям. Цепи обратной связи необходимы коре, чтобы делать все чудесные вещи, которые она делает для нас. Колебания могут быть неизбежным следствием многих схем обратной связи, нежелательных, но переживаемых по необходимости. Однако даже если у них нет функции, ритмы ЭЭГ открывают нам удобный путь, помогая заглянуть в функциональные состояния головного мозга.

Эпилептические припадки

Припадки, наиболее экстремальная форма синхронной активности мозга, всегда являются признаком патологии. **Генерализированный припадок** вовлекает в процесс всю церебральную кору обоих полушарий. **Парциальный припадок** задействует только ограниченную область коры. В обоих случаях нейроны внутри пострадавших областей подают сигналы синхронно, что никогда не возникает в норме. Как следствие, судороги обычно сопровождаются очень большими паттернами ЭЭГ. Мозговая кора, вероятно, из-за своей обширной сети обратной связи, всегда находится рядом с неконтролируемым возбуждением, которое мы называем *припадком.* Изолированные припадки являются не редкостью в течение жизни, и по крайней мере раз за всю жизнь происходили у 7–10% людей. Когда

человек испытывает повторяющиеся судороги, это состояние называется **эпилепсией**. Около 0,7% людей во всем мире (50 млн человек) страдают эпилепсией. Эпилепсия более распространена в развивающихся странах, особенно в сельской местности, предположительно, вследствие более высоких показателей запущенной детской эпилепсии, инфекций и плохого до- и послеродового ухода. Наиболее часто эпилепсия диагностируется у маленьких детей и пожилых людей (рис. 19.13). Детская эпилепсия обычно является либо врожденной, связанной с генетикой, либо вызванной болезнью или врожденными аномалиями. Пожилые люди, как правило, приобретают эпилепсию вследствие таких состояний, как инсульт, опухоли или болезнь Альцгеймера.

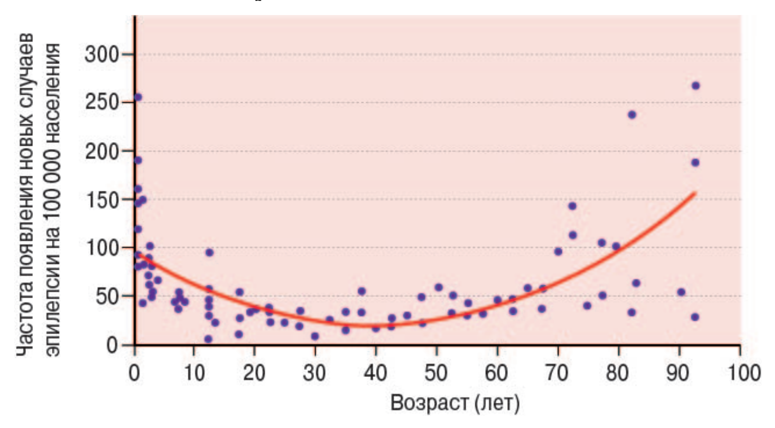


Рис. 19.13. **Зависимость эпилепсии от возраста.** График отображает появления новых случаев эпилепсии на 100 000 человек в виде функции от возраста на момент постановки диагноза. Данные были составлены на основе 12 исследований, проведенных в развитых странах. (*Источник:* D.J. Thurman)

Эпилепсия является скорее симптомом заболевания, чем собственно болезнью. Ее причины иногда можно идентифицировать, и ими являются опухоли, травмы, генетика, метаболические дисфункции, инфекции и сосудистые заболевания, но во многих случаях причины эпилепсии неизвестны. Различные виды припадков имеют разные механизмы, лежащие в их основе. Некоторые формы эпилепсии показывают генетическую предрасположенность, и были идентифицированы многие из генов, отвечающих за это. Эти гены кодируют множество разнообразных белков, включая ионные каналы, молекулы-переносчики, рецепторы и сигнальные молекулы. Некоторые мутации генов, кодирующих белки натриевых каналов, например, связаны с редкими семейными формами эпилепсии. Эти мутантные натриевые каналы склонны оставаться открытыми немного дольше обычного, что позволяет поступать в нейроны большему натриевому току, таким образом, делая их

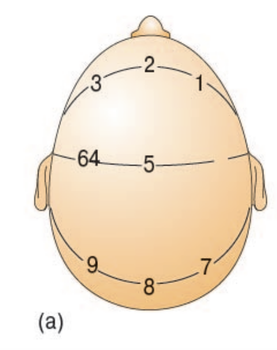
чрезмерно возбудимыми. Другая группа мутаций, которые приводят к эпилепсии, нарушает синаптическое ингибирование, опосредованное ГАМК, воздействуя на ее рецепторы, ферменты, критически важные для ее синтеза или переноса, или белки, участвующие в ее высвобождении.

Исследования показывают, что некоторые припадки отражают расстройство тонкого баланса синаптического возбуждения и торможения в мозге. Другие припадки могут быть вызваны чрезмерно сильными или плотными возбуждающими взаимосвязями. Препараты, которые блокируют ГАМК-рецепторы, являются очень мощными *конвульсантами* (агентами, вызывающими судороги). Прекращение хронического употребления депрессантов, таких как алкоголь или барбитураты, также может вызвать припадки. Разнообразные лекарства способствуют терапевтическому подавлению судорог, и эти *антиконвульсанты*, как правило, противодействуют возбудимости различными способами. Например, некоторые действуют путем продления ингибирующего действия ГАМК (барбитураты и бензодиазепины, см. рис. 6.22 в главе 6, том 1), в то время как другие уменьшают тенденцию определенных нейронов посылать высокочастотные потенциалы действия (фенитоин и карбамазепин).

Поведенческие особенности судорог зависят от задействованных нейронов и моделей их активности. В большинстве форм генерализированных припадков участвуют практически все корковые нейроны, поэтому активность полностью прерывается на много минут. Происходит потеря сознания, а все группы мышц могут управляться тонической (постоянной) или клонической (ритмическими) активностью или их чередованием, так называемой *тонико-клонической судорогой*. *Абсансный припадок*, характерный для детской формы эпилепсии, состоит из менее чем 30-секундных, генерализированных волн ЭЭГ частотой 3 Гц, сопровождающихся потерей сознания. ЭЭГ, записанная во время абсансного припадка, иллюстрирует несколько очень существенных аномалий (рис. 19.14). Синхронно во всем мозге генерируются необычайно большие, регулярные и ритмичные паттерны потенциалов. Несмотря на такую серьезную модель активности, двигательные признаки абсансного припадка являются, на удивление, незначительными — только трепетание век или искривление рта.

Парциальные припадки могут быть полезными. Если они начинаются в небольшой области двигательной коры, то могут вызвать клоническое движение в части конечности. В конце 1800-х гг. британский невролог Джон Хьюлингс Джексон, наблюдавший за распространением движений, связанных с припадком, по телу пациентов, изучал поражение их мозга после смерти и правильно составил базовую соматотопическую карту двигательной коры (см. главу 14). Если судороги начинаются в сенсорной области, они могут вызывать аномальное ощущение, или *ауру*, например странный

запах или сверкающие огни. Самыми причудливыми являются парциальные припадки, которые порождают более сгруппированные ауры, такие как эффект *дежавю* (ощущение, будто что-то уже происходило раньше) или галлюцинации. Иногда при участии коры височных долей, включая гиппокамп и миндалину, они могут нарушать память, мышление и сознание. В некоторых случаях парциальные припадки могут неуправляемо распространяться и становиться генерализированными припадками.



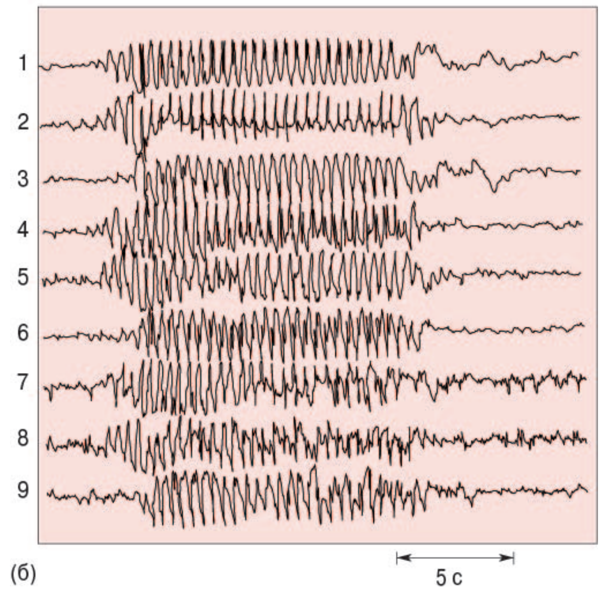


***Рис. 19.14.* ЭЭГ при генерализированном эпилептическом припадке.** (а) Электроды ЭЭГ размещают в разных местах на волосистой части головы. (б) Они обнаружили кратковременный абсансный припадок, который начинается внезапно, синхронизируется по всей голове, генерирует сильную нейронную активность с частотой около 3 Гц и резко прекращается примерно через 12 с. (*Источник:* J.F. Lambert and N. Chantrier)

СОН

Сон и сновидения некоторым людям кажутся таинственными, даже мистичными, и являются излюбленной темой искусства и литературы, философии и науки. Сон является властным господином. Каждую ночь мы оставляем своих спутников, свою работу и свою игру, чтобы войти в чертоги сна. Выбор у нас невелик: мы можем отложить сон на какое-то время, но, в конце концов, он возьмет над нами власть. Мы проводим во сне около трети своей жизни, а четверть этого времени мы наблюдаем сновидения.

Сон универсален для всех высших позвоночных и, возможно, для всех животных. Исследования показали, что даже плодовая мушка *дрозофила* спит. Длительное лишение сна является разрушительным для правильного функционирования, по крайней мере на какое-то время, а у некоторых животных это может даже привести к смерти. Сон почти так же необходим для нашей жизни, как еда и дыхание. Но почему мы спим? Какова задача сна? Несмотря на многолетние исследования, единственное, в чем мы можем быть точно уверены, так это в победе сна над дремотой. Но одна из самых прекрасных вещей в науке заключается в том, что недостаток единогласия порождает расцвет теорий, и изучение сна — не исключение.

Тем не менее мы все же можем описать то, что не способны объяснить, и сон был хорошо исследован. Начнем с определения. *Сон – это легко обратимое состояние пониженной реакции на окружающую среду и взаимодействия с ней.* (Кома и общая анестезия не всегда обратимы, и поэтому не расцениваются как сон.) В следующих разделах мы обсудим феноменологию и нейронные механизмы сна и сновидений.

Функциональные состояния мозга

В течение каждого дня вы переживаете два очень разных и важных типа поведения: бодрствование и сон. Гораздо менее очевидно, что ваш сон также имеет очень разные фазы или состояния. В течение ночи вы несколько раз входите в состояние, называемое **фазой быстрого движения глаз (rapid eye movement), или REM-сном,** когда ваша ЭЭГ больше похожа на бодрствование, чем на сон, ваше тело (кроме ваших глаз и дыхательных мышц) обездвижено, и у вас возникают яркие, подробные иллюзии, которые мы называем снами. Остальное время вы проводите в состоянии, называемом **не-REM-сном**, в котором мозг обычно не генерирует сложные сновидения. (Не-REM-сон также иногда называют *медленным сном* из-за доминирования больших, медленных ритмов ЭЭГ.) Эти фундаментальные поведенческие состояния — бодрствование, не-REM-сон и REM-сон — являются результатом трех различных состояний мозговой активности

(табл. 19.1). Каждое поведенческое состояние также сопровождается большими сдвигами в функционировании тела.

Таблица 19.1. Характеристики трех функциональных состояний мозга

Поведение	Бодрствование	Не-REM-сон	REM-сон
ЭЭГ	Низкоамплитудная, быстрая	Высокоамплитудная, медленная	Низкоамплитудная, быстрая
Чувствительность	Ясная, генерируется извне	Притупленная или отсутствует	Живая, генерируется внутри
Мышление	Логическое, прогрессивное	Логическое, цикличное	Живое, нерациональное, причудливое
Движения	Постоянные, произвольные	Редкие, непроизвольные	Паралич мышц; мозг отдает команды мышцам, но они не выполняются
Быстрые движения глаз	Часто	Редко	Часто

Не-REM-сон, по всей видимости, является периодом отдыха. Напряжение мышц в теле уменьшается, и движения минимизируются. Важно понимать, что тело *способно* двигаться в период не-REM-сна, но только иногда, когда мозг приказывает ему двигаться, как правило, чтобы быстро поменять положение. Температура и потребление энергии телом снижены. Из-за повышения активности парасимпатического отдела ВНС сердечный ритм, дыхание и функции почек замедлены, а пищеварительные процессы ускоряются.

Во время не-REM-сна мозг также, похоже, отдыхает. Скорость потребления энергии и общая частота активации его нейронов находятся на самой низкой точке за день. Медленные, высокоамплитудные ритмы ЭЭГ свидетельствуют о том, что нейроны коры осциллируют с относительно высокой синхронностью, а эксперименты показывают, что большинство сенсорных данных не могут достичь коры. Хотя нет никакого способа точно узнать, о чем думают люди, когда спят, исследования показывают, что умственные процессы в не-REM-стадии также снижаются до самой низкой отметки за день. Когда люди просыпаются, они часто ничего не помнят, или вспоминают только короткие, фрагментарные, правдоподобные мысли с несколькими визуальными образами. Подробные, развлекательные, иррациональные сны редки, хотя и имеют место во время не-REM-сна. Уильям Демент, иссле-

дователь-первооткрыватель сна из Стэнфордского университета, охарактеризовал не-REM-сон как *мозг на холостых оборотах в подвижном теле.*

И наоборот, согласно Дементу, REM-сон — это *активный, галлюцинирующий мозг в парализованном теле.* REM-сон — это сон со сновидениями. Хотя REM-стадия составляет лишь небольшую часть от нашего времени сна, это та часть, которая больше всего интересует исследователей (и это то состояние, которое больше всего возбуждает мозг), возможно, потому что сны настолько интригующие и загадочные. Если вы разбудите кого-то во время REM-сна, как это сделали впервые Демент, Клейтман и Натаниэль Клейтман в середине 1950-х гг., человек, скорее всего, опишет визуально подробные, реалистичные эпизоды, часто с причудливыми сюжетными линиями — те сны, о которых мы любим говорить и пытаемся их интерпретировать.

Физиология REM-сна также причудлива. ЭЭГ практически полностью соответствует ЭЭГ активного, бодрствующего мозга, с быстрыми низкоамплитудными колебаниями. Вот почему REM-сон иногда называют *парадоксальным сном.* Фактически потребление мозгом кислорода (показатель использования им энергии) выше в REM-сне, чем когда мозг бодрствует и концентрируется на трудных математических проблемах. Паралич, который возникает во время REM-сна, вызван почти полной потерей тонуса скелетных мышц, или **атонией.** Большая часть тела фактически не *способна* двигаться! Дыхательные мышцы продолжают функционировать, но лишь слабо. Мышцы, контролирующие движение глаз, и крошечные мышцы внутреннего уха составляют исключение; они поразительно активны. Когда веки закрыты, глаза иногда быстро двигаются в разные стороны. Эти всплески быстрых движений глаз являются лучшими предвестниками ярких сновидений, и по меньшей мере 90% людей, разбуженных во время этого или сразу после, сообщают о сновидениях.

Физиологические системы контроля во время REM-сна управляются симпатической активностью. Невозможно объяснить, но система контроля температуры тела просто отключается, и температура начинает медленно снижаться. Сердечный и дыхательный ритмы учащаются, но становятся нерегулярными. У здоровых людей клитор и пенис наполняются кровью и поднимаются, хотя обычно это не имеет никакого отношения к сексуальному содержанию снов. В общем, во время REM-сна мозг, кажется, делает все, кроме отдыха.

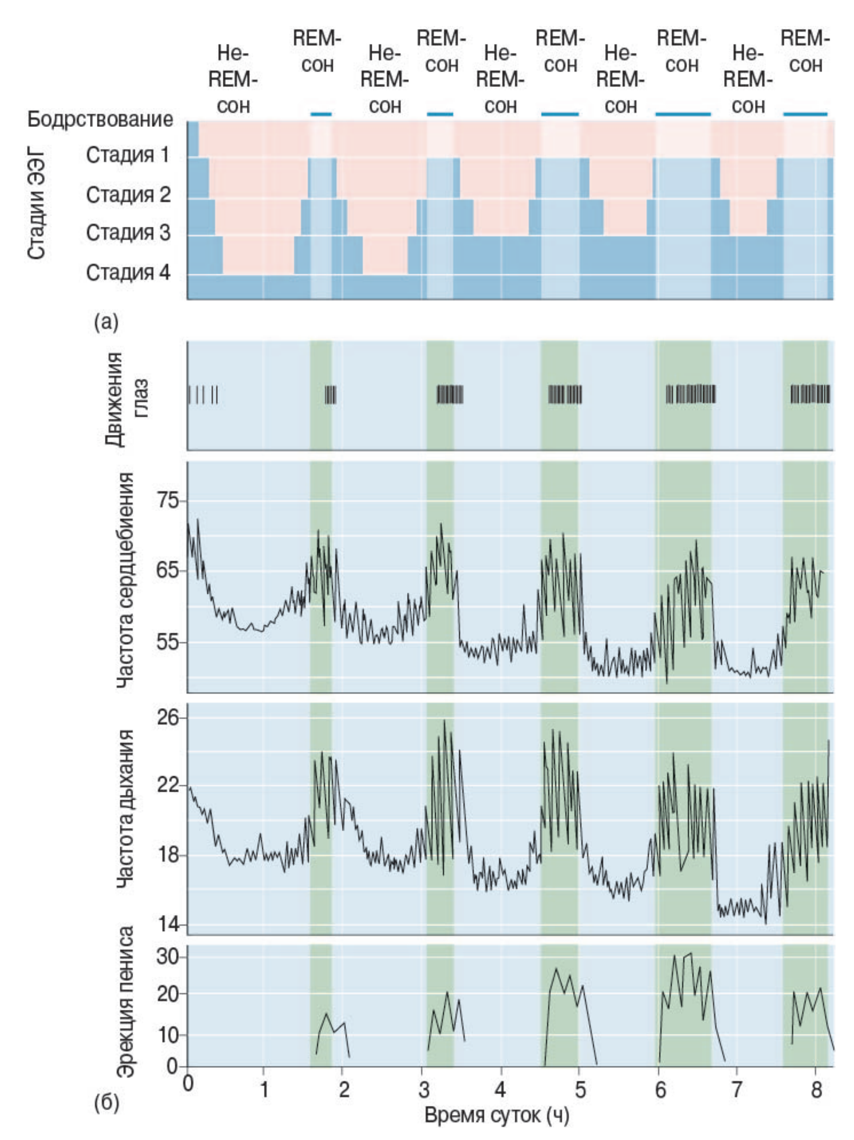


Рис. 19.15. **Физиологические изменения в период не-REM- и REM-сна.** (а) Этот график представляет один ночной сон, начиная с перехода от состояния бодрствования к 1-й стадии не-REM-сна. Цикл сна проходит через более глубокие стадии не-REM-сна, затем REM-сна. Это повторяется несколько раз, но каждый цикл содержит все более короткие и более мелкие периоды не-REM-сна и все более длительные периоды REM-сна. (б) Эти графики показывают регулярное повышение скорости сердечного ритма, частоты дыхания и эрекции полового члена во время REM-стадий одного ночного сна. (*Источник:* адаптировано из [*Purves* et al., 2004, fig. 27.7])

Цикл сна

Даже хороший ночной сон – это не ровное, непрерывное путешествие. Обычно он начинается с фазы не-REM-сна. На рис. 19.15 показано, что типичный полноценный ночной сон включает в себя регулярное цикличное повторение движение глаз, физиологических функций и эрекции полового члена, проходя через периоды не-REM и REM. Очевидно, что сон проводит мозг через повторяющиеся американские горки активности, которые иногда двигаются совсем уж дико (врезка 19.2). Примерно 75% общего времени сна припадает на не-REM и 25% – на REM-сон, с периодическим чередованием этих состояний на протяжении всей ночи. Не-REM-сон обычно делится на четыре разные стадии. В течение ночи мы проходим через фазу не-REM-сна, затем REM-сна, затем обратно через не-REM-сон, повторяя цикл каждые 90 мин. Эти циклы являются примерами **ультрадианных ритмов**, которые имеют более быстрые периоды, чем циркадные ритмы.

ЭЭГ-ритмы во время стадий сна показаны на рис. 19.16. Обычный здоровый взрослый человек становится сонным и засыпает, поначалу вступая в первую стадию не-REM-сна. Первая стадия представляет собой переходный сон, когда альфа-ритмы расслабленного бодрствования на ЭЭГ становятся менее регулярными и ослабевают, а глаза делают медленные вращательные движения. Первая стадия является мимолетной и длится, как правило, всего несколько минут. Также это самая легкая стадия сна, что означает, что нас легче всего в ней разбудить. Вторая стадия немного глубже и может продолжаться 5–15 мин. Ее характеристики включают случайные колебания частотой 8–14 Гц на ЭЭГ, так называемые *сонные веретена*, которые генерируются таламическим водителем ритма (см. рис. 19.12). Помимо этого, иногда наблюдается высокоамплитудная острая волна, называемая *комплексом К*. Движения глаз почти прекращаются. Далее возникает 3-я стадия, и на ЭЭГ наблюдаются высокоамплитудные медленные дельта-ритмы. Движения тела и глаз практически отсутствуют. Четвертая стадия – самая глубокая стадия сна, с крупными ЭЭГ-ритмами в 2 Гц, или менее. Во время первого цикла сна 4-я стадия может длиться в течение 20–40 мин. Затем сон начинает снова ослабевать, проходит через 3-ю стадию во 2-ю на 10–15 мин. и внезапно входит в короткий период REM-сна, с его быстрыми бета- и гамма-ритмами ЭЭГ и резкими, частыми движениями глаз.

С течением ночи происходит общее сокращение продолжительности не-REM-сна, особенно в 3-й и 4-й стадиях, и учащение REM-фаз. Половина REM-сна происходит во время последней трети ночного сна, и самые длинные периоды REM-сна могут длиться 30–50 мин. Тем не менее существует обязательная рефракторная стадия длительностью около 30 мин. между REM-фазами; другими словами, за каждым периодом REM-сна следует как минимум 30 мин. не-REM-сна до начала следующего цикла REM-сна.



Врезка 19.2. Это интересно

Хождение, разговоры и крики во сне

Сон не всегда бывает спокойным и статичным. Разговоры, хождение и крики являются распространенными, и часто возникают во время не-REM-сна. Если вас это удивляет, вспомните, что REM-сон сопровождается почти полным параличом тела. Поэтому вы были бы неспособны ходить или разговаривать во время REM-сна, даже если бы ваш сон "захотел", чтобы вы сделали это.

Лунатизм, или *сомнамбулизм*, достигает своего пика в возрасте около 11 лет. Хотя 40% из нас были в детстве лунатиками, немногие страдают лунатизмом во взрослом возрасте. Хождение во сне обычно происходит во время первой 4-й стадии ночного не-РЕМ-сна. Полноценные случаи лунатизма включают открытые глаза и движение по комнате, дому или даже вне дома, с достаточной осведомленностью, чтобы избегать предметов и подниматься по лестнице. Когнитивная функция и рациональное мышление сильно нарушены. Часто бывает сложно разбудить лунатиков, потому что они находятся в глубоком медленно-волновом сне. Лучшим лечением будет вернуть такого человека обратно в постель. Как правило, лунатики не помнят об инциденте на следующее утро.

Практически каждый из нас время от времени разговаривает во сне, т.е. наблюдается *сомнилоквия*. К сожалению, речь во сне часто настолько искажена или несуразна, что любопытный слушатель остается разочарован ее бессмысленностью.

Более драматичными бывают *кошмарные сны*, также известные как *ночные кошмары*, которые наиболее часто встречаются у детей 5–7 лет. Девочка кричит во сне. Родители спешат к ее кровати, отчаянно пытаясь узнать, что ее встревожило. Девочка безутешно плачет, не в силах объяснить свои ужасные переживания. После 10 мучительных минут рыданий и крика, она, наконец, спокойно засыпает, оставляя родителей потрясенными и озадаченными. На следующее утро она просыпается веселой, в хорошем настроении, без воспоминания о ночном ужасе. Ночные кошмары четко отличаются от страшных снов, которые являются яркими, сложными снами, внешне тихими, происходящими во время REM-сна. Напротив, ночные кошмары начинаются на 3-й или 4-й стадиях не-REM сна, и эти переживания похожи не на сон, а на чувство неуправляемой паники, сопровождающейся большим повышением частоты сердечных сокращений и кровяного давления. Они обычно проходят в подростковом возрасте и не являются симптомом психического расстройства.

Что такое нормальный ночной сон? Скорее всего, вы не один раз слышали о необходимости ежедневного "нормального восьмичасового" сна. Исследования показывают, что требуемая норма широко варьирует у взрослых от примерно пяти до десяти часов за ночь. Средняя продолжительность сна составляет около 7,5 часа, а у примерно 68% молодых людей – от 6,5 до 8,5 часа. Подросткам, кажется, особенно сложно как следует выспаться. Исследование Мэри Карскадон в Университете Брауна показало, что потребность во сне не снижается у подростков и ранних тинейд-

жеров, но изменения в циркадных временных механизмах делают ранее засыпание для них все более трудной задачей. Этот процесс часто совпадает с переходом в старшую школу и более ранним началом школьного дня. В результате многие школьники хронически недосыпают, что является нездоровым состоянием. Слишком малое количество сна может негативно отразиться на умственном, эмоциональном и физическом благополучии.

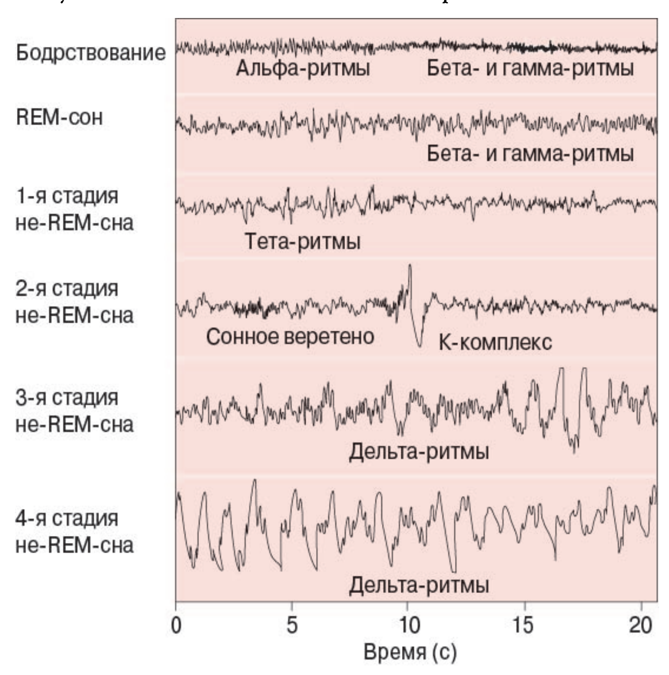


Рис. 19.16. **ЭЭГ-ритмы во время стадий сна.** (*Источник:* адаптировано из [*Horne*, 1988, fig. 1.1])

Какова надлежащая продолжительность сна для вас? Наилучший показатель успешного сна — это качество вашего времени бодрствования. Вам нужно определенное количество сна для поддержания надлежащего уровня бодрости. Слишком сильная дневная сонливость может быть не только раздражающей, но и опасной, если, например, влияет на вождение. Вы должны сами определить, сколько сна необходимо конкретно вам.

Почему мы спим

Все млекопитающие, птицы и рептилии спят, хотя фаза REM-сна есть только у млекопитающих и некоторых птиц. Время сна варьируется в широких пределах: от 18 часов в день у летучих мышей и опоссумов до примерно трех часов в день у лошадей и жирафов. Многие ученые считают, что столь

распространенное поведение, как сон, должно иметь важную функцию; в противном случае некоторые виды утратили бы необходимость сна в ходе эволюции. Какой бы ни была задача сна, есть веская причина полагать, что сон нужен главным образом для мозга. Когнитивные нарушения являются самым непосредственным и очевидным следствием лишения сна. Спокойно проведенные восемь часов в постели без сна могут позволить вашему организму восстановиться от физической нагрузки, но на следующий день вы будете не в лучшей своей умственной форме.

У одних животных больше причин не спать, чем у других. Представьте себе, что вы всю свою жизнь живете в глубокой или бурной воде, и при этом вам нужно каждую минуту (или около того) дышать воздухом. Даже быстрый сон был бы в таком случае неудобен. Это, в частности, относится к дельфинам и китам, хотя они спят примерно столько же, сколько и люди. Примечательно, что дельфины-афалины спят попеременно то одним полушарием головного мозга, то другим: около двух часов не-REM-сна с одной стороны, затем час бодрствования с двух сторон, два часа не-REM-сна с другой стороны и так далее — в общей сложности около 12 часов в сутки (рис. 19.17). (Это придает новый смысл фразе "спать вполглаза".) Нет никаких доказательств, что дельфины или киты имеют стадию REM-сна. Другую необычную стратегию сна использует гангский слепой дельфин, обитающий в Пакистане. Этот дельфин использует сонар для навигации по грязным, мутным и стремительным потокам, и в сезон муссонов никогда не должен останавливаться, в противном случае он налетит на скалы или заплывет на мелководье. Тем не менее, похоже, что гангский дельфин спит, чередуя порции "микросна" длительностью всего 4–6 с, одновременно с этим продолжая медленно плыть. Его многочисленные микросны длятся около семи часов в сутки.

Дельфины развили необычные механизмы сна, с помощью которых адаптировались к требованиям среды. Но тот факт, что дельфины все же спят, делает наш вопрос еще более настоятельным: что такого важного во сне?

Ни одна теория функционирования сна не является общепризнанной, но наиболее разумные идеи подразделяются на две категории: теории *восстановления* и теории *адаптации*. Первая категория — это доводы здравого смысла: мы спим, чтобы отдохнуть, восстановиться и подготовиться к новому бодрствованию. Вторая категория менее очевидна: мы спим, чтобы избавиться от неприятностей, скрыться от хищников, когда мы наиболее уязвимы, или от других вредных особенностей окружающей среды, либо чтобы экономить энергию.

Если сон является восстановительным, тогда что он восстанавливает? Спокойный отдых, конечно, не заменит сна. Сон делает нечто большее,

чем простой отдых. Длительное лишение сна может привести к серьезным физическим и поведенческим проблемам (врезка 19.3). К сожалению, никто еще не определил конкретный физиологический процесс, который точно восстанавливается во сне, или важную субстанцию, которая синтезируется во время сна, или же токсин, который во время сна разрушается. Сон подготавливает нас к очередному успешному просыпанию. Но так ли сон восстанавливает нас, как пища и вода, возобновляя запасы жизненно важных веществ, или как при заживлении раны восстанавливаются поврежденные ткани? По большей части доказательства свидетельствуют о том, что во время сна не наблюдается повышенной способности тканей тела к восстановлению. Однако возможно, что такие области мозга, как кора мозга, могут достичь некоторой формы существенного "отдыха" только во время не-REM-сна.

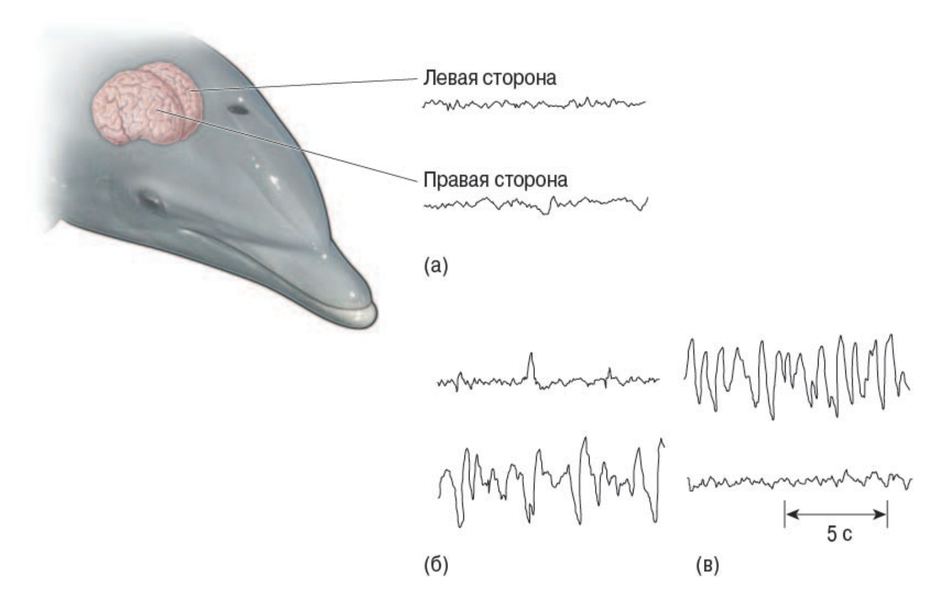


Рис. 19.17. **Сон дельфина-афалины.** Это паттерны ЭЭГ с правого и левого полушарий плавающих дельфинов. (а) Высокочастотная активность обоих полушарий во время бодрствования. (б) Большие дельта-ритмы глубокого сна только с правой стороны и быстрая активация слева. (в) Некоторое время спустя паттерны перемещаются в противоположные полушария. (*Источник:* [*Lyamin* et al., 2008, fig. 1])

Адаптационные теории сна принимают разные формы. Некоторые крупные животные едят маленьких животных; прогулка при лунном свете по территории совы и лисицы слишком рискованна для белки. Лучшей стратегией для белки будет оставаться в безопасности, прятаться в подзем-



Врезка 19.3. Это интересно

Самая длинная ночная смена

В 1963 г. Рэнди Гарднер, 17-летний студент, задумал осуществить амбициозный проект для научного конкурса в Сан-Диего. Он проснулся 28 декабря в 6 утра, а заснул через 11 дней (264 часа), побив мировой рекорд по непрерывному бодрствованию под непрерывным контролем двоих друзей (а в течение последних пяти дней — еще и ошеломленных исследователей сна). Он не употреблял наркотики и даже кофеин.

Этот опыт оказался не самым приятным. После двух дней без сна Рэнди стал раздражительным и капризным, у него начались проблемы с запоминанием, он даже не мог смотреть телевизор. На четвертый день у него начались легкие галлюцинации и навалилась огромная усталость. К седьмому дню Гарднер начал дрожать, его речь стала невнятной, его ЭЭГ больше не показывала альфа-ритмов. Время от времени у него возникали паранойя или галлюцинации. К счастью, у него не развился психоз, несмотря на прогнозы некоторых экспертов. Напротив, в последнюю ночь без сна Гарднер победил одного из своих отдохнувших наблюдателей в аркадном бейсболе и дал последовательную оценку своего состояния на национальной пресс-конференции.

Когда, наконец, он лег спать, то проспал почти 15 часов без перерыва, затем не спал 23 часа, чтобы дождаться наступления темноты, и проспал еще 10,5 часа. После первого сна его симптомы в основном исчезли, и в течение недели его сон и поведение пришли в норму.

Одна из самых интересных вещей в суровом испытании Рэнди заключалась в том, что оно не имело длительных вредных последствий. Этого нельзя сказать о некоторых животных, лишенных сна. Если крысам длительное время не давать спать, они постепенно теряют вес, потребляя гораздо больше пищи, у них возникают желудочные язвы и внутренние кровоизлияния, крысы становятся слабыми и даже умирают. Возможно, они страдают от нарушения способности регулировать температуру своего тела и потребности метаболизма. Полное лишение сна не обязательно. Длительная потеря только REM-сна является вредной. Эти результаты могут означать, что сон обеспечивает что-то физиологически важное.

ной норе в течение ночи, и сон является хорошим способом осуществить такую изоляцию. В то же время сон может быть адаптацией для сохранения энергии. Во время сна тело работает ровно настолько, чтобы остаться в живых, температура тела падает, терморегуляция снижается, а скорость сжигания калорий остается низкой.

Функции сновидений и REM-сон

Во многих древних культурах люди полагали, что сновидения являются окном в какой-то высший мир и источником информации, руководством, силой или просветлением. Возможно, они были правы, но коллективная мудрость прошлого не имеет единого мнения о том, как интерпретиро-

вать смысл сновидений. Сегодня мы должны сделать шаг назад и сначала спросить, *имеют* ли сновидения хоть какой-нибудь смысл. Сны трудно изучать. Очевидно, что мы не можем напрямую наблюдать чьи-то сны, и даже тот, кто их видит, имеет доступ к ним только после того, как проснется и, возможно, забудет или исказит переживание. Современные объяснения сновидений больше полагаются, скорее, на исследования REM-сна, чем на сновидения, потому что феномен быстрых движений глаз может быть объективно измерен. Но важно помнить, что оба они не являются синонимами. Некоторые сновидения могут возникать вне REM-сна, а REM-сон имеет множество особенностей, которые не имеют ничего общего со сновидениями.

Нужны ли нам сны? Никто не знает точно, но тело, похоже, жаждет REM-сна. Можно лишить людей REM-сна, особенно пробуждая их каждый раз, когда они входят в состояние REM; через минуту или две после того, как они засыпают, они обязательно попадают в состояние, отличное от REM, и могут целую ночь накапливать относительно чистый не-REM-сон. Демент первым заметил, что после нескольких дней этого раздражающего обращения, испытуемые пытаются входить в состояние REM гораздо чаще, чем обычно. Когда им в конечном итоге разрешают спать спокойно, они переживают *REM-рикошет* и проводят в REM-фазе больше времени, которое пропорционально длительности их лишения. В большинстве исследований установлено, что лишение REM-сна не наносит серьезного психологического вреда в дневное время. Опять же, важно не интерпретировать лишение REM-фазы как лишение сна, поскольку во время лишения REM-фазы, сны могут продолжаться появляться во время засыпания и во время периодов, не относящихся к REM.

Зигмунд Фрейд предложил множество функций снов. По Фрейду сны являются замаскированным исполнением желаний, бессознательным способом выразить наши сексуальные и агрессивные фантазии, которые были под запретом, пока мы бодрствовали. Плохие сны могут помочь нам справиться с вызывающими тревогу событиями из жизни. Последние теории сновидений более биологически обоснованы. Аллан Хобсон и Роберт Маккерли из Гарвардского университета предложили "гипотезу активации-синтеза", которая полностью отвергает фрейдистские, психологические интерпретации. Вместо этого она рассматривает сны (или по крайней мере некоторые из их причудливых черт) как ассоциации и воспоминания мозговой коры, вызванные случайными вспышками активности в мосте во время REM-сна. Таким образом, нейроны моста через таламус *активируют* различные области коры головного мозга, вызывая хорошо известные изображения или эмоции, и кора затем пытается *синтезировать* разрозненные изображения в разумное единое целое. Неудивительно, что "синтезирован-

ный" продукт сна может быть крайне причудливым, или даже бессмысленным, ведь он вызван полуслучайной активностью моста. Доказательства гипотезы активации-синтеза смешанные. Они предсказывают странность сновидений и их взаимосвязь с REM-сном. Но не объясняют, как случайная активность может запускать сложные и плавные истории, из которых состоят многие сны, и как она может вызывать сны, которые повторяются из ночи в ночь.

Многие исследователи предполагают, что REM-сон, а возможно, и весь сон, играет важную роль в запоминании. Ни одно из доказательств не является окончательным, но интригующие подсказки указывают на то, что REM-сон каким-то образом помогает интеграции или консолидации памяти. Лишение людей или крыс REM-сна может ухудшить их способность изучать множество задач. Некоторые исследования указывают на увеличение продолжительности REM-сна после интенсивного обучения. В одном из своих исследований израильский нейроученый Ави Карни и его коллеги обучили людей определять ориентацию небольшой линии в их периферийном поле зрения. Задача была усложнена тем, что визуальный стимул демонстрировался в течение очень короткого периода времени. При повторяющемся в течение нескольких дней обучении люди намного лучше справлялись с этой задачей; удивительно, что их производительность также улучшалась после ночного сна в отрезок времени между вечером и утром. Карни обнаружил, что, если люди были лишены REM-сна, обучение задаче не продвигалось за ночь. С другой стороны, когда их лишали не-REM-сна, их производительность реально повышалась. Карни выдвинул гипотезу, что для такого рода памяти требуется период времени на закрепление, и что для осуществления этой цели REM-сон особенно эффективен.

Возможно, вы слышали об обучении во сне, мнение, что вы можете подготовиться к экзамену, просто прослушав кассету с материалом, пока сладко дремлете. Звучит как мечта студента, верно? К сожалению, это просто мечта, не более того. Нет никаких научных данных в пользу обучения во сне, и детальные исследования показали, что очень мало из услышанного вспоминается на следующее утро, когда испытуемые просыпаются. В действительности сон — это состояние глубокой амнезии. Большинство наших снов, например, кажутся потерянными навсегда. Хотя мы видим много снов во время каждого из четырех или пяти периодов REM каждую ночь, обычно мы помним только последний сон перед пробуждением. Кроме того, когда мы на короткое время просыпаемся, чтобы сделать что-то в середине ночи, мы часто забываем об этом инциденте утром.

В этом месте вы уже, вероятно, повергнуты в замешательство относительно функций сновидений и REM-сна. Мы тоже. К сожалению, пока име-

ется мало доказательств, подтверждающих или опровергающих любую из теорий, которую мы обсуждали. Также есть много других креативных и правдоподобных идей, представить которые не позволяет данный формат.

Нейронные механизмы сна

До 1940-х гг. считалось, что сон является пассивным процессом: лишите мозг сенсорного сигнала, и он погрузится в сон. Тем не менее, когда сенсорные афференты в мозгу животного блокируются, животное продолжает осуществлять циклы бодрствования и сна. Теперь мы знаем, что сон является активным процессом, который требует участия различных областей мозга. Как рассказывалось в главе 15, широкие области коры реально контролируются очень небольшими скоплениями нейронов, находящимися гораздо глубже в мозгу. Эти клетки действуют как переключатели или тюнеры переднего мозга, изменяя кортикальную возбудимость и контролируя поступление потока сенсорной информации к коре. Детальная информация об этой системе контроля сложна и не полностью понятна. Но мы можем выделить несколько основных принципов.

1. Нейроны, активнее других участвующие в регуляции сна и бодрствования, являются частью диффузных модуляторных нейромедиаторных систем (см. главу 15, рис. 15.12–15.15).

2. Модуляторные нейроны ствола мозга при помощи норадреналина и серотонина посылают сигналы во время пробуждения и усиливают состояния бодрствования; некоторые нейроны, использующие ацетилхолин, усиливают критические события REM-сна, а другие холинергические нейроны активны во время пробуждения.

3. Диффузные модуляторные системы контролируют ритмичное поведение таламуса, который, в свою очередь, контролирует многие ритмы ЭЭГ коры мозга; медленные, связанные со сном, ритмы таламуса, очевидно, блокируют поток сенсорной информации, поступающей в кору.

4. Сон также включает активность в нисходящих ветвях диффузных модуляторных систем, например ингибирование двигательных нейронов во время сна.

Существуют три основных типа доказательств локализации механизмов сна в мозге. Данные поражений обнаруживают изменения в функции после удаления части мозга, результаты экспериментов по стимуляции идентифицируют изменения, следующие за активацией области мозга, а записи нейронной активности определяют взаимосвязь между этой деятельностью и различными состояниями мозга.

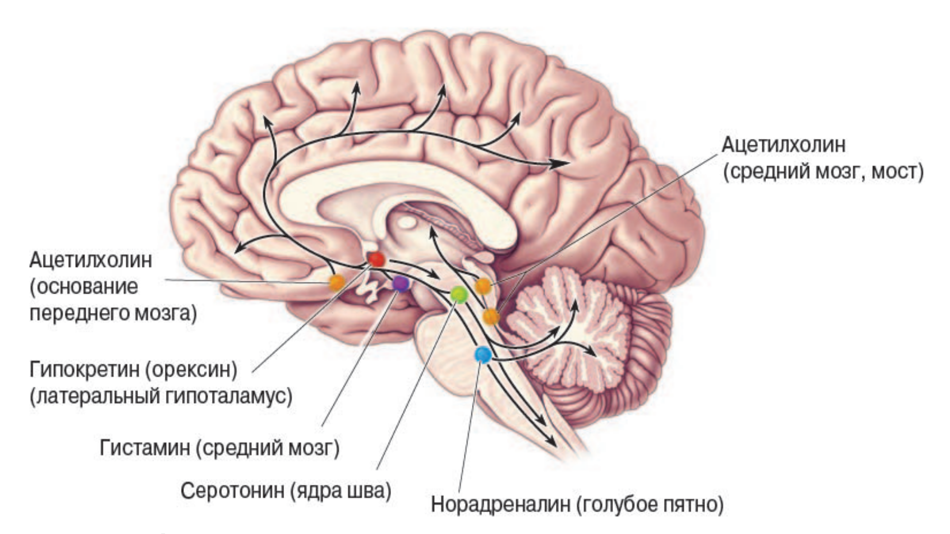


Рис. 19.18. **Основные компоненты модуляторных систем, которые регулируют бодрствование и сон**

Бодрствование и восходящая активирующая ретикулярная система

Поражения в стволе мозга у людей могут вызывать сон и кому, указывая на то, что мозговой ствол содержит нейроны, деятельность которых необходима для поддержания нашего бодрствования. Итальянский нейрофизиолог Джузеппе Моруцци и его коллеги, работавшие в 1940–1950-х гг., начали изучать нейробиологию мозгового ствола, контролирующего бодрствование и возбуждение. Они обнаружили, что поражения в срединных структурах ствола мозга вызывают состояние, напоминающее не-REM-сон, а поражения в латеральной покрышке мозга, которые нарушали восходящие сенсорные вводы, – нет. И наоборот, электрическая стимуляция средней линии покрышки среднего мозга в ретикулярной формации трансформировала ЭЭГ коры: от медленных ритмов не-REM-сна – в ЭЭГ, аналогичную бодрствованию, характерную для более тревожного и возбужденного состояния. Моруцци назвал эту патологическую область стимуляции *восходящей активирующей ретикулярной системой* (см. главу 15). Сейчас эта область намного лучше описана анатомически и физиологически, и ясно, что стимуляция Моруцци влияла на множество разных групп восходящих модуляторных систем.

Несколько групп нейронов повышают скорость своих сигналов в ожидании пробуждения и во время различных форм возбуждения. Они включают в себя норадреналинсодержащие клетки голубого пятна, серотонинсодержащие клетки ядер шва, ацетилхолинсодержащие клетки ствола моз-

га и основания переднего мозга, нейроны среднего мозга, использующие в качестве нейромедиатора гистамин, и нейроны гипоталамуса, использующие в качестве медиатора *гипокретин (орексин)* (рис. 19.18). В совокупности эти нейроны образуют непосредственные синапсы во всем таламусе, церебральной коре и многих других областях мозга. Суммарным эффектом действия их медиаторов является деполяризация нейронов, повышение их возбудимости и подавление ритмической отправки сигналов. Эти эффекты наиболее четко видны в промежуточных нейронах таламуса (рис. 19.19).

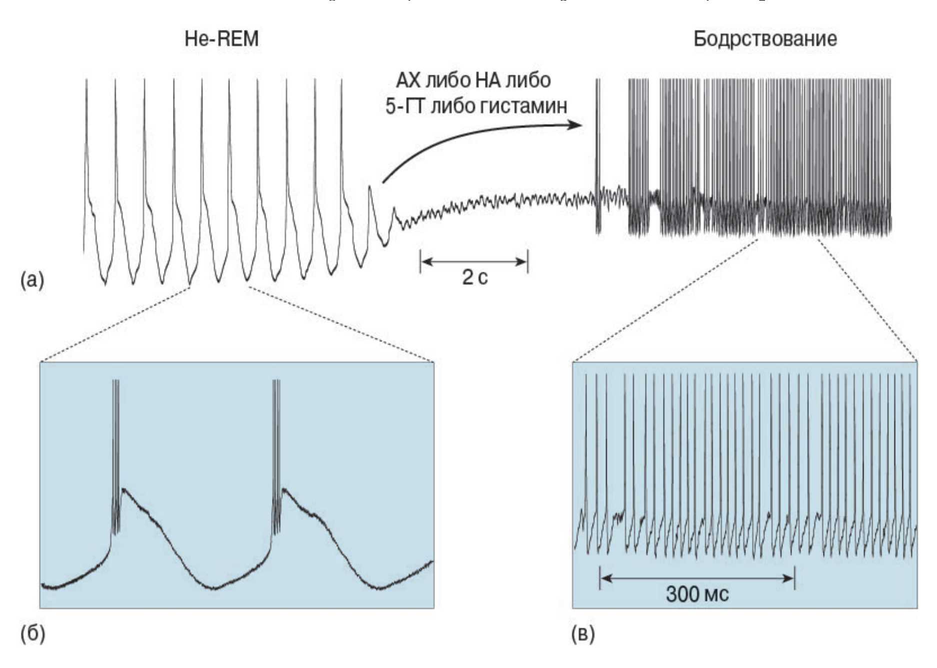


***Рис. 19.19.* Модуляция таламических ритмов во время бодрствования и сна.** (**а**) Таламические нейроны в состоянии покоя склонны генерировать медленные, дельта-частотные ритмы внутренней внезапной активности (слева). Под влиянием нескольких нейромодуляторов, таких как АХ, НА и гистамин, нейроны деполяризуются и переключаются на более возбуждаемый односпайковый режим (справа). Это может напоминать происходящее во время переходов от не-REM-сна к состоянию бодрствования. Развернутые изображения ритмических вспышек (**б**) и одиночных спайков (**в**) также показаны на рисунке. (*Источник:* адаптировано из [*McCormick* and *Pape*, 1990, fig. 14])

Гипокретин (также известный как *орексин*, см. главу 16) представляет собой небольшой пептидный нейромедиатор, экспрессируемый главным образом нейронами, тела которых расположены в латеральном гипоталамусе. Аксоны нейронов, секретирующих гипокретин (орексин), образуют обширные проекции в мозг и интенсивно возбуждают клетки холинерги-

ческой, норадренергической, серотонинергической, дофаминергической и гистаминергической модуляторных систем. Когда пептид был впервые обнаружен, исследователи думали, что гипокретин (орексин) связан конкретно с пищевым поведением (см. главу 16), но он, безусловно, играет более общую роль. Пептид также способствует бодрствованию, подавляя REM-сон, помогает нейронам, усиливающим определенные виды двигательного поведения, и участвует в регулировании нейроэндокринной и вегетативной систем. Потеря нейронами гипокретина (орексина) приводит к нарушению сна, называемому *нарколепсией* (врезка 19.4).

Засыпание и не-REM-сон

Засыпание связано с развивающимися в течение нескольких минут изменениями, кульминацией которых является не-REM-сон. Не совсем ясно, что запускает не-REM-сон, хотя здесь задействованы некоторые вызывающие сон факторы (о чем мы расскажем ниже), и присутствует общее снижение частоты сигналов большинства модулирующих нейронов мозгового ствола (тех, что используют НА, 5-ГТ и АХ). Хотя большая часть базальных отделов переднего мозга, по-видимому, поддерживает бодрствование и пробуждение, составляющие их группы холинергических нейронов повышают частоту своих сигналов после начала не-REM-сна и затихают во время бодрствования.

Ранние стадии не-REM-сна включают сонные веретена на ЭЭГ, описанные выше, которые частично генерируются ритмичностью, свойственной таламическим нейронам (см. рис. 19.11). По мере развития не-REM-сна веретена исчезают и заменяются медленными дельта-ритмами (менее 4 Гц). Дельта-ритмы также могут быть продуктами активности клеток таламуса, возникающей тогда, когда их мембранные потенциалы становятся еще более отрицательными, чем во время сигма-ритмов (и гораздо более отрицательными, чем во время пробуждения). Синхронизация активности во время сигма-ритмов, или дельта-ритмов, обусловлена нейронными взаимосвязями внутри таламуса и между таламусом и корой. Из-за сильных обоюдных возбуждающих связей между таламусом и корой ритмическая активность в одном органе часто с большой силой и широко проецируется на другой.

Механизмы REM-сна

Фаза REM-сна настолько отличается от не-REM-сна, что мы вправе ожидать некоторые четкие отличия на уровне нейронов. По крайней мере, многие корковые области одинаково активны во время REM-сна и бодрствования. Например, нейроны двигательной коры быстро сигналят и генерируют организованные двигательные паттерны, которые пытаются посылать команды всему телу, но преуспевают только с несколькими



Врезка 19.4 **Это интересно**

Нарколепсия

Нарколепсия — странное и ведущее к потере трудоспособности нарушение сна и бодрствования. Несмотря на схожесть названия, она не является формой эпилепсии. Она может включать некоторые или все из следующих проявлений.

Чрезмерная дневная сонливость может быть тяжелой и часто приводит к нежелательным "приступам сонливости". *Катаплексия* — это внезапный мышечный паралич при сохранении сознания. Среди белого дня страдающий этим расстройством внезапно впадает в состояние, похожее на REM-сон. Катаплексия часто может вызываться сильным эмоциональным проявлением, таким как смех или плач, удивление или сексуальное возбуждение, и оно обычно длится меньше минуты. *Сонный паралич*, аналогичный потере мышечного контроля, происходит во время перехода от сна к бодрствованию. Возникая иногда при отсутствии нарколепсии, он может быть очень дезориентирующим; даже если человек и не теряет сознание, он неспособен двигаться или говорить в течение нескольких минут. *Гипнагогические галлюцинации* — это визуальные сновидения, часто пугающие, которые могут сопровождать сон и возникать после сонного паралича. Такие сны иногда плавно переплетаются с реальными событиями, которые имели место непосредственно перед засыпанием.

ЭЭГ-исследование выявило четкую разницу между нарколептическим и нормальным сном. При нарколепсии человек прямо переходит от бодрствования к REM-сну, тогда как при нормальном состоянии сна взрослый человек всегда сначала проходит длительный период не-РЕМ-сна. Большинство симптомов нарколепсии могут быть истолкованы как патологическое вторжение характеристик REM-сна в бодрствующее состояние.

Распространенность нарколепсии широко варьирует, например, она поражает приблизительно одного на 1000–2000 жителей США, но только одного на 500 000 жителей Израиля. Типичный возраст начала болезни составляет 12–16 лет. Расстройство имеет генетический компонент, и большой процент нарколептиков содержит особую форму человеческого лейкоцитарного антигена (HLA). Примерно у 25% населения в целом присутствует нарколептическая форма гена HLA, однако у большинства из этих людей нарколепсия не развивается. Факторы окружающей среды также играют важную роль. Недавнее исследование, проведенное в Китае, показало, что начало нарколепсии у детей варьирует в зависимости от сезонов и, как правило, достигает пика после связанных с зимой респираторных инфекций. Особенно резкий скачок случаев нарколепсии был зафиксирован сразу после пандемии гриппа H1N1 в 2009–2010 гг. и сопровождался снижением частоты в последующие два года. Уровень нарколепсии повысился как в Европе, где многие люди были вакцинированы против H1N1, так и в Китае, где вакцинация отсутствовала.

Нарколепсия встречается у коз, ослов, пони и более чем у дюжины пород собак. В 1999 г. Эммануэль Миньо, Сайджи Нишино с группой исследователей из Стэнфордского университета обнаружили, что нарколепсия собак вызвана мутацией гена, отвечающего за рецептор гипокретина. Также в 1999 г. Масаши Янагисава с группой ученых из Юго-Западного медицинского центра в Университете

Техаса удалили гены, отвечающие за пептидный нейромедиатор гипокретин у мышей, и обнаружили, что животные стали нарколептиками. Базовые исследования такого рода у животных вдохновили на внимательное изучение нарколепсии у человека.

В 2000 г. две исследовательские группы обнаружили, что мозг людей с нарколепсией содержит примерно 10% и менее от нормального количества гипокретинсодержащих нейронов (рис. А). Спинномозговая жидкость таких людей содержит неизмеримо низкие уровни гипокретина, тогда как почти при всех других неврологических заболеваниях уровень гипокретина остается нормальным. Человеческая нарколепсия в подавляющих случаях является результатом избирательной гибели гипокретинсодержащих нейронов. В отличие от некоторых версий болезни у животных, у человека дефицит гипокретина редко бывает результатом мутаций генов гипокретина или рецептора гипокретина. Причина, по которой гипокретиновые нейроны нарколептиков погибают, неизвестна, хотя есть убедительные доказательства того, что это связано с каким-то аутоиммунным процессом. Фрагменты вирусных белков могут имитировать гипокретин, каким-то образом побуждая иммунные клетки атаковать клетки, высвобождающие гипокретин.

До сих пор не существует лекарств от нарколепсии, и современные методы лечения направлены только на облегчение симптомов. Частый короткий сон, амфетамины и препарат, называемый *модафинил*, могут помочь побороть дневную сонливость, тогда как трициклические антидепрессанты (которые имеют REM-супрессивные эффекты) помогут снизить частоту и тяжесть приступов катаплексии и сонного паралича. Открытие того факта, что дефицит гипокретина вызывает нарколепсию, предлагает очевидный потенциальный метод лечения: назначение гипокретина или его агонистов. Результаты испытаний на людях до сих пор разочаровывают. Одна из проблем заключается в том, что гипокретин не очень хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Трансплантация гипокретиновых нейронов у животных вселяет надежду, но подобных попыток с человеком пока не предпринималось.

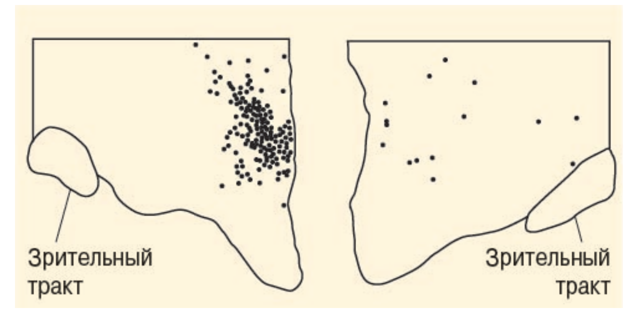


Рис. А. **Гипокретин (орексин)содержащие нейроны в гипоталамусе нормального мозга (слева) и нарколептического мозга (справа). (*Источник:* адаптировано из [*Thannickal* et al., 2000, fig. 1])**

мышцами глаз, внутреннего уха и теми, которые необходимы для дыхания. Для возникновения сновидений в REM-сне, безусловно, требуется участие коры мозга. Однако для *возникновения* РЕМ-сна кора не нужна.

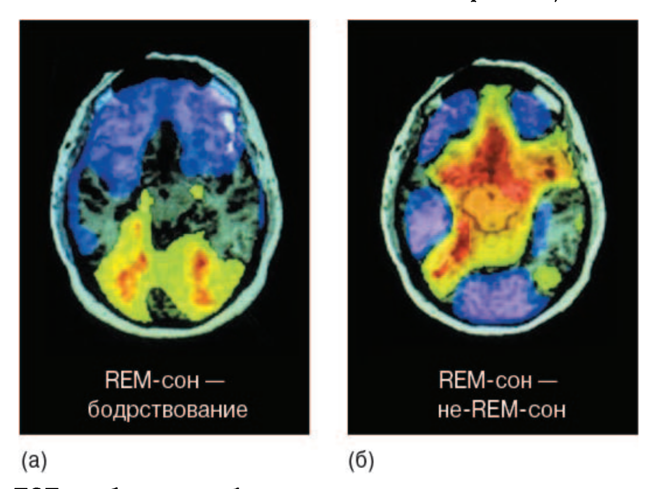


Рис. 19.20. **ПЭТ-изображения бодрствующего и спящего человеческого мозга.** Эти изображения показывают мозговую активность в горизонтальных сечениях. (а) Цвета представляют собой различия в активности между REM-сном и бодрствованием; зеленым, желтым и красным обозначена более высокая активация во время REM-сна, а фиолетовым — более низкая активация во время REM-сна. Обратите внимание на темную выемку в нижней (задней) части среза, которая указывает на то, что полосатая кора одинаково активна в двух состояниях. (б) Сравнение REM-сна с не-REM-сном. В REM полосатая кора менее активна. (*Источник:* [*Braun* et al., 1998, fig. 1])

С помощью ПЭТ и фМРТ бодрствующего и спящего мозга можно сделать интересные выводы о паттернах активности, которые отличают бодрствование от REM- и не-REM-сна. На рис. 19.20, *а* показана разница в активности мозга между REM-сном и бодрствованием. Некоторые области, включая первичную зрительную кору, примерно одинаково активны в двух состояниях. Однако экстрастриарные области коры и элементы лимбической системы значительно более активны во время REM-сна, чем бодрствования. Напротив, области лобных долей заметно менее активны в фазе REM-сна. На рис. 19.20, *б* сравнивается активность мозга в REM- и не-REM-сне. Первичная зрительная кора и ряд других областей мозга значительно менее активны, но экстрастриатная кора более активна во время фазы REM-, чем не-REM-сна. Эти результаты показывают любопытную картину того, что происходит во время нашего сна. Во время REM-сна происходит всплеск экстрастриарной активности, примерно тогда, когда мы видим сны. Однако не происходит никакого соответствующего повышения активности в первичной зрительной коре, что предполагает внутреннюю

генерацию экстрастриарного возбуждения. Эмоциональный компонент сновидений может происходить из-за усиленной лимбической активности. Низкая активность лобной доли говорит о том, что не осуществляется высокоуровневая интеграция или интерпретация экстрастриарной визуальной информации, оставляя нас со странными, не истолкованными визуальными образами.

Контроль за REM-сном, как и за другими функциональными состояниями головного мозга, осуществляется диффузными модуляторными системами, находящимися в центре ствола мозга, особенно в мосту. Частота отправки сигналов двумя основными системами верхнего ствола мозга — голубым пятном и ядрами шва — снижается почти до нуля перед началом REM-сна (рис. 19.21). Однако одновременно с этим присутствует резкое повышение сигналов, посылаемых АХ-содержащими нейронами моста, и некоторые данные свидетельствуют о том, что холинергические нейроны индуцируют REM-сон. Вероятно, действие АХ во время REM-сна побуждает таламус и кору вести себя так, как на стадии бодрствования.

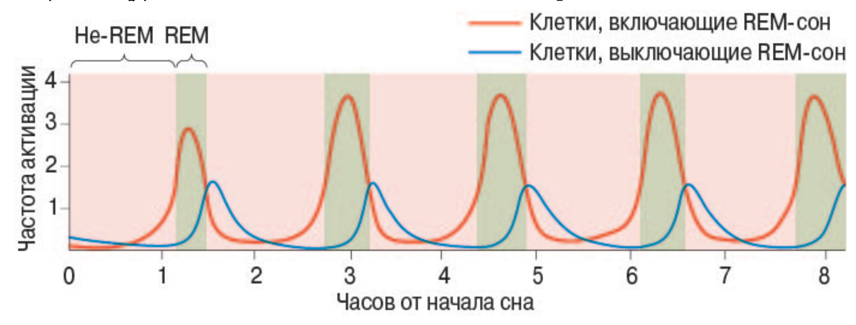


***Рис. 19.21.* Контроль начала и окончания периодов REM-сна нейронами ствола мозга.** Этот график показывает относительную скорость активации нейронов, связанных с REM-сном, в течение одной ночи. Периоды REM-сна обозначены зеленым. Клетками, индуцирующими REM-сон, являются холинергические нейроны моста, и они повышают частоту своих сигналов непосредственно перед началом REM-сна (красная линия). Клетками, выключающими REM-сон, являются норадренергические и серотонинергические нейроны голубого пятна и ядер шва соответственно, и частота их сигналов увеличивается непосредственно перед окончанием REM-сна (синяя линия). (*Источник:* [*McCarley* and *Massaquoi*, 1986, fig. 4B])

Почему мы не разыгрываем наши сны в действии? Те же главные системы ствола мозга, которые контролируют процессы сна в переднем мозгу, также активно тормозят наши спинальные двигательные нейроны, предотвращая самовыражение нисходящей двигательной активности в фактическом действии. Это явно адаптивный механизм, защищающий нас от нас самих. В редких случаях, как правило, пожилые мужчины часто разыгрывают свои сны; они страдают опасным расстройством, известным как

поведенческое нарушение REM-сна. Такие люди часто наносят себе травмы, и иногда даже их супруги становятся жертвами ночных боев. Один человек видел себя во сне футбольным игроком и ударил ногой по ночному столику. Другой вообразил, что защищает свою жену от нападения, хотя на самом деле избивал ее саму в ее же постели. Основой для такого нарушения REM-сна, похоже, является нарушение систем ствола мозга, которые обычно опосредуют REM-атонию. Экспериментальные поражения в некоторых частях моста головного мозга кошек могут привести к аналогичному состоянию. В период REM-сна они могут представлять, что преследуют воображаемых мышей или исследуют невидимых незваных гостей. Нарушение механизмов REM-контроля, вызванные дефицитом гипокретина (орексина), также играют роль в проблемах людей, страдающих нарколепсией (см. врезку 19.4).

Вызывающие сон факторы

Исследователи сна упорно искали в крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) химические вещества, способствующие сну или даже вызывающие его. У животных, лишенных сна, было обнаружено множество веществ, стимулирующих сон. Здесь мы опишем некоторые из основных. Одним из ключевых веществ сна является аденозин. *Аденозин* используется всеми клетками для построения одних из наиболее жизненно важных молекул, таких как ДНК, РНК и аденозинтрифосфат (АТФ). Также аденозин вырабатывается некоторыми нейронами и глией и действует как нейромодулятор в синапсах по всему мозгу. Это вещество вызывает тягу у миллионов людей, пьющих кофе, чай и колу. С древних времен антагонисты рецепторов аденозина, такие как кофеин и теофиллин, использовались людьми для поддержания бодрости. И наоборот, введение аденозина или его агонистов усиливает сонливость. Внеклеточные уровни природного аденозина головного мозга выше во время бодрствования, чем во время сна. Его концентрация постепенно возрастает при длительных периодах бодрствования и при лишении сна и постепенно снижаются в период сна. Вызывающие бодрствование изменения в уровнях аденозина наблюдаются не во всем мозге, а только в определенных областях, связанных со сном. Два этих свойства аденозина – его вызывающий сонливость эффект и уровни, которые соответствуют потребности во сне, – с уверенностью позволяют предположить, что он является важным, стимулирующим сон фактором.

Как может аденозин вызывать сонливость? Аденозин оказывает ингибирующее действие на диффузные модуляторные системы АХ, НА и 5-ГТ, которые, как правило, способствуют бодрствованию. Это говорит о том, что сон может быть результатом молекулярной цепной реакции. Нейрон-

ная активность в бодрствующем мозгу повышает уровни аденозина, тем самым усиливая подавление нейронов в модуляторных системах, связанных с бодрствованием. Усиленное подавление "бодрствования" модуляторными системами делает более вероятным то, что мозг впадет в медленную синхронную активность, характерную для не-REM-сна. После начала сна уровни аденозина начнут медленно падать, а активность в модуляторной системе постепенно возрастать до тех пор, пока мы не проснемся, чтобы начать цикл заново.

Другим важным фактором, стимулирующим сон, является *оксид азота* (NO). Вспомните, что NO представляет собой небольшую подвижную газообразную молекулу, которая легко может проходить сквозь мембраны и служит в качестве ретроградного (постсинаптического или предсинаптического) посредника между некоторыми нейронами (см. главу 6). Вызывающие бодрствование холинергические нейроны ствола мозга особенно активно экспрессируют ферменты синтеза NO. Уровни NO в мозге максимальные во время пробуждения и быстро растут при депривации сна. Как NO симулирует сон? Исследования показали, что NO вызывает выброс аденозина. Как мы видели, аденозин способствует не-REM-сну, подавляя активность нейронов, которые поддерживают бодрствование.

Сонливость является одним из наиболее известных последствий инфекционных заболеваний, таких как простуда и грипп. Существует прямая связь между иммунной реакцией на инфекцию и регуляцией сна. В 1970-е гг. физиолог Джон Паппенхаймер из Гарвардского университета идентифицировал мурамиловый дипептид в спинномозговой жидкости коз, лишенных сна, который облегчал наступление не-РЕМ-сна. Мурамиловые пептиды обычно вырабатываются только клеточными стенками бактерий, а не клетками мозга, они также вызывают повышение температуры и стимулируют иммунные клетки крови. Неясно, как они появляются в СМЖ, но их могут синтезировать бактерии в кишечнике. Более поздние исследования изучали роль в регуляции сна нескольких *цитокинов*, небольших сигнальных пептидов, задействованных в иммунной системе. Один из них, *интерлейкин-1*, синтезируется в головном мозге клетками глии и макрофагами — клетками, присутствующими во всем теле, которые убирают посторонний материал. Подобно уровням аденозина и NO, уровни интерлейкина-1 повышаются у людей во время бодрствования и достигают своего пика перед началом сна. Интерлейкин-1 вызывает не-REM-сон, даже если иммунной системе ничего не угрожает. Когда его вводят людям, он вызывает усталость и сонливость. Интерлейкин-1 также стимулирует иммунную систему.

Другим эндогенным, стимулирующим сон средством, является *мелатонин* — гормон, секретируемый эпифизом размером с горошину (см. прило-

жение к главе 7, том 1). Мелатонин является производным аминокислоты триптофана. Он был назван “гормоном-дракулой”, потому что выделяется только тогда, когда вокруг становится темно — как правило, ночью — и его выделение ингибируется при свете. Обычно у людей уровни мелатонина повышаются вечером, примерно в то время, когда мы становимся сонными, достигают пика ранним утром, а затем падают до базового уровня к моменту пробуждения. Существуют данные о том, что мелатонин помогает инициировать и поддерживать сон, но его точная роль в естественном цикле сна — бодрствования не ясна. В последние годы мелатонин стал популярным безрецептурным снотворным. Хотя он дал некоторую надежду на лечение симптомов джетлага и бессонницы, которыми страдают некоторые пожилые люди, общее влияние мелатонина на улучшение качества сна остается спорным вопросом.

Экспрессия генов во время сна и бодрствования

Свой вклад в изучение нейронных функций сна внесли исследования на разных уровнях анализа, включая поведение сна, физиологию мозга и действие диффузных модуляторных систем. Методы молекулярной нейробиологии также добавили интересные факты. Хотя найдены еще не все фрагменты пазла, ясно, что поведенческие состояния сна и бодрствования отличаются даже на молекулярном уровне. Например, у макак большинство областей церебральной коры демонстрируют более высокие уровни синтеза белка во время глубокого, а не поверхностного сна. У крыс уровни цАМФ в нескольких областях мозга, как выяснилось, более низкие во сне, чем во время бодрствования. Исследования показали, что сон и бодрствование связаны с различиями в экспрессии определенных генов. Киара Сирелли и Джулио Тонони, работающие в Институте нейронауки в Сан-Диего и в Университете Висконсина, изучили экспрессию тысяч генов у крыс, которые бодрствовали или спали. Подавляющее большинство генов экспрессировались на одном уровне в обоих состояниях. Однако 0,5% генов, которые проявляли разные уровни экспрессии, смогли дать представление о том, что происходит в мозгу во время сна. Большинство генов, экспрессируемых сильнее в бодрствующем мозгу, можно было разделить на три группы. Одна группа включала так называемые *непосредственно ранние гены,* гены, кодирующие транскрипцию факторов, которые влияют на экспрессию других генов. Некоторые из этих генов, по-видимому, связаны с изменениями силы синапсов. Низкая экспрессия этих генов во время сна может быть связана с тем, что обучение и формирование памяти в этом состоянии по большей части отсутствуют. Вторая группа генов происходит из митохондрий. Повышенная экспрессия этих генов может играть роль в удовлетворении более высоких метаболических потребностей бодрствую-

щего мозга. Третья группа включает гены, связанные с реакциями на клеточный стресс.

Другая группа генов максимально экспрессируется во время сна, а некоторые из них, вероятно, способствуют увеличению синтеза белка и механизмов синаптической пластичности, дополняющих те, которые наиболее преобладают в состоянии бодрствования. Важным моментом является то, что связанные со сном изменения в генной экспрессии специфичны только для мозга и не проявляются в других тканях, таких как печень и скелетные мышцы. Это согласуется с широко распространенной гипотезой о том, что сон — это процесс, создаваемый мозгом ради самого мозга.

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ

Почти все наземные животные координируют свое поведение в соответствии с **циркадными ритмами** — суточными циклами дня и ночи, которые являются следствием вращения Земли (термин происходит от латинского *circa* — "приблизительно", и *dies* — "день"). Точные графики циркадных ритмов отличаются у разных видов животных. Одни животные активны в дневное время, другие — только ночью, а третьи — в основном в переходные периоды рассвета и сумерек. Большинство физиологических и биохимических процессов в организме также активизируется и замедляется в соответствии с ежедневными ритмами; температура тела, кровоток, выработка мочи, уровень гормонов, рост волос и скорость метаболизма — все они имеют свойство колебаться (рис. 19.22). У людей есть почти обратная зависимость между склонностью ко сну и температурой тела.

Если циклы дня-ночи убрать из внешней среды животных, циркадные ритмы будут повторяться в более или менее одинаковом режиме, потому что исходные часы циркадных ритмов являются не астрономическими (Солнце и Земля), а биологическими, находящимися в мозгу. Часы в мозгу, как и все часы, являются несовершенными и требуют периодической перенастройки. Время от времени вы корректируете свои часы, чтобы синхронизировать их с остальным миром (или по крайней мере со временем вашего компьютера). Аналогично этому такие внешние стимулы, как свет, темнота или суточные изменения температуры, помогают регулировать часы в мозгу, чтобы они синхронизировались с наступлением и убыванием дня. Циркадные ритмы хорошо изучены на поведенческом, клеточном и молекулярном уровнях. Часы в мозгу — интересный пример взаимосвязи между активностью специфических нейронов и поведением.

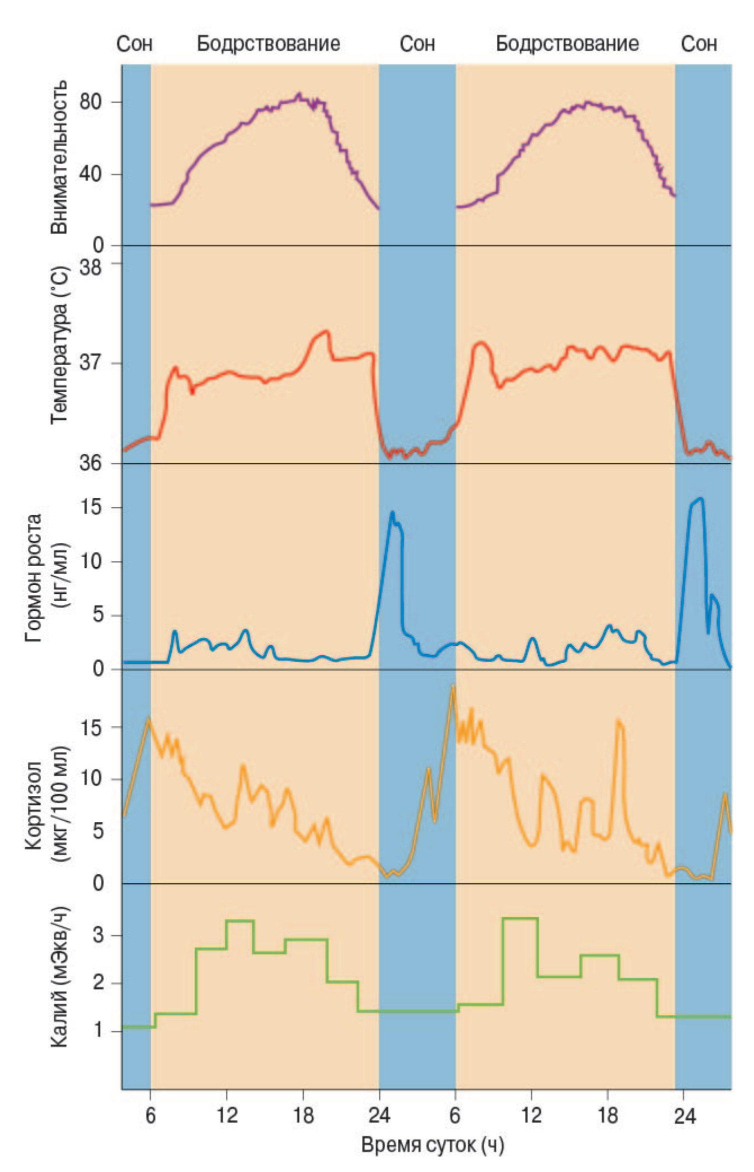


Рис. 19.22. **Циркадные ритмы физиологических функций.** Здесь показаны колебания в течение двух следующих друг за другом дней. Бодрость и температура тела изменяются соответственно, но максимальное повышение уровня гормона роста и кортизола в крови припадает на время сна, хотя и в разное время. На нижнем графике показано выделение калия почками, которое является самым высоким на протяжении дня. (*Источник:* адаптировано из [*Coleman*, 1986, fig. 2.1])

Биологические часы

Первое доказательство существования биологических часов было получено из мимозы – растения, лишенного мозга. В дневное время мимоза поднимает листья и опускает их ночью. Многие считали очевидным, что растение определенного рода рефлективным движением просто реагирует на солнечный свет. В 1729 г. французский физик Жан-Жак Дорту де Меран протестировал очевидное; он поместил отдельные саженцы мимозы в темный шкаф и обнаружил, что они продолжали поднимать и опускать листья. Но удивительное новое открытие все же привело к ложному выводу. По мнению Мерана, растение даже в темноте как-то чувствовало движение солнца. Спустя больше столетия швейцарский ботаник Августин де Кандоль показал, что такое же растение в темноте поднимало и опускало листья каждые 22, а не 24 часа, согласно движению Солнца. Это означало, что растение не реагировало на свет и, скорее всего, имело внутренние биологические часы.

Подсказки о времени в окружающей среде (смена дня-ночи, изменения температуры и влажности) в совокупности называются **цайтгеберами** (от нем. "показатели времени"). При наличии цайтгеберов животные становятся *привязанными* к циркадному ритму и поддерживают цикл активности длительностью ровно 24 часа. Очевидно, что даже небольшие постоянные погрешности во времени не могут переноситься длительное время. Часовой цикл в 24,5 часа в течение трех недель полностью меняет активность животного с дневной на ночную. Когда млекопитающие полностью лишены цайтгеберов, они устанавливают ритм активности и отдыха, который чаще всего имеет период приблизительно в 24 часа, и в этом случае их ритмы становятся, так сказать, *свободными.* У мышей естественный цикл свободного ритма длится примерно 23 часа, у хомячков он приближается к 24 часам, а у людей это, как правило, 24,5–25,5 часа (рис. 19.23).

Весьма сложно изолировать человека от всех возможных цайтгеберов. Даже внутри лаборатории общество навязывает испытуемому много мельчайших временных сигналов – например, звуки машин, приходы и уходы людей, а также включение-выключение центрального отопления и кондиционирования воздуха. Одним из наиболее уединенных мест были глубокие пещеры, служившие местами для отдельных опытов по изоляции. Когда людям в пещерах позволялось устанавливать собственные графики деятельности в течение нескольких месяцев – бодрствования и сна, включения и выключения света, питания по выбору – первоначально они устанавливали ритм примерно в 25 часов. Но через несколько дней или недель их активность становилась свободной с поражающе длительным периодом в 30–36 часов. Они могли бодрствовать 20 часов подряд, затем спать около 12 часов, и такая модель в то время казалась им совершенно нормальной.

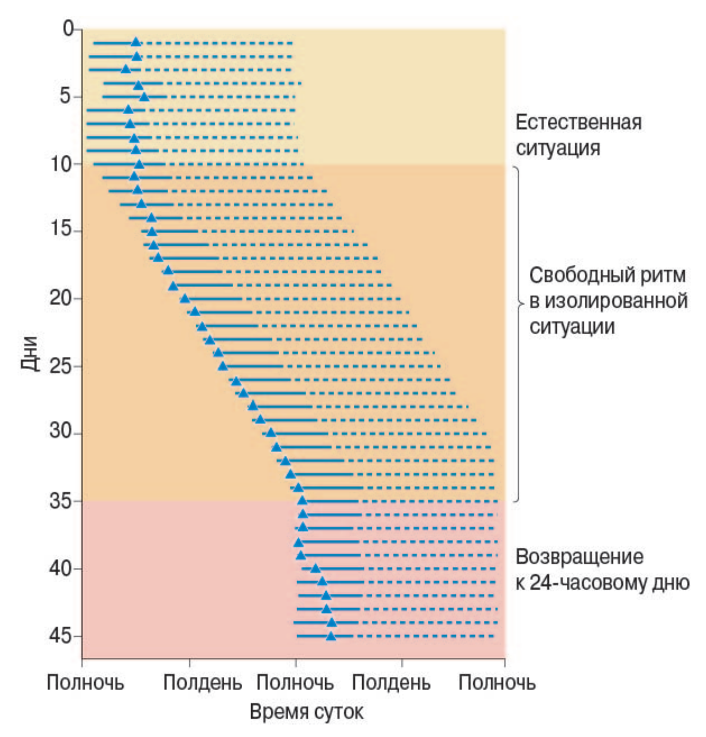


***Рис. 19.23.* Циркадные ритмы сна и бодрствования.** Это запись ежедневных циклов сна одного человека в течение 45 дней. Каждая горизонтальная линия — это день; сплошные линии обозначают сон, а пунктирные — бодрствование. Треугольник указывает на точку самой низкой температуры тела за день. Сначала испытуемого в течение девяти дней подвергли естественным, 24-часовых циклам дня и ночи, шума, тишины и температуры воздуха. В течение последующих 25 дней все временные сигналы были удалены, и субъект был свободен в установлении собственного графика. Обратите внимание на то, что циклы сна и бодрствования оставались стабильными, но каждый раз удлинялись примерно до 25 часов. Теперь испытуемый находился в свободном беге. Отметьте также, что нижняя точка температуры тела сдвигалась с конца периода сна до начала. В течение последних 11 дней был вновь восстановлен 24-часовой цикл света и питания, субъект снова вернулся к дневному ритму, а температура тела постепенно сместилась обратно к ее нормальному положению в цикле сна. (*Источник:* адаптировано из [*Dement*, 1976, fig. 2])

В экспериментах по изоляции поведение и физиология не всегда следуют одному циклу. Недавние исследования показали, что температура тела и другие физиологические показатели могут продолжать изменяться в 24-часовом цикле, даже если людей приучили к 20-часовому или 28-часовому "дню" с помощью искусственного освещения. Это означает, что температурные ритмы и периоды сна – бодрствования, которые обычно

синхронизируются с 24-часовым циклом, становятся десинхронизированными. В описанных ранее пещерных экспериментах, когда людям позволялось устанавливать собственный распорядок, периоды поведенческих и физиологических циклов могли еще больше отличаться. Обычно температура нашего тела достигает своего минимума утром, незадолго до того, как мы просыпаемся, но при десинхронизации эта минимальная температура может дрейфовать, передвигаясь то к начальному периоду сна, то ко времени пробуждения. При десинхронизации циклов качество сна и комфорт бодрствования ухудшаются. Одним из последствий этой десинхронизации является то, что тело получает большее, чем одни биологические часы, потому что сон – бодрствование и температура тела изменяются в своем собственном ритме, независимо друг от друга.

Десинхронизация может быть временной, когда мы путешествуем и вынуждены резко переводить свои тела на новый цикл сна – бодрствования. Это всем знакомое переживание, которое называется *джетлаг*, и лучшим средством его лечения является яркий свет, который помогает снова синхронизировать наши биологические часы.

Первичным цайтгебером для зрелых млекопитающих является смена дня и ночи. Уровень материнских гормонов может быть первым цайтгебером для некоторых млекопитающих, определяя так или иначе еще в утробе матери их уровни активности. Исследования различных зрелых животных показали, что действующие цайтгеберы также включают периодическую доступность пищи или воды, социальные контакты, температурные колебания окружающей среды и колебания шума – тишины. Хотя многие из них гораздо менее эффективны, чем циклы дня-ночи, они могут быть важными для конкретных видов в определенных обстоятельствах.

Супрахиазматическое ядро: часы мозга

Биологические часы, вырабатывающие циркадные ритмы, состоят из нескольких компонентов:

Сенсор освещенности → Часы → Выходящий путь.

К свету и темноте чувствителен один или несколько входящих путей, они определяют часы и поддерживают ритм, связанный с циркадными ритмами окружающей среды. Сами по себе часы продолжают работать и сохраняют свои основные ритмы, даже если входящие пути удалены. Выходящие пути из часов позволяют им контролировать определенные функции мозга и тела, в соответствии времени на часах.

У млекопитающих имеется пара крошечных нейронных скоплений в гипоталамусе, которые служит биологическими часами – это **супрахиазматические ядра (СХЯ),** о которых мы говорили в главе 15. Каждое СХЯ имеет объем менее 0,3 мм^3, а его нейроны являются одними из самых мелких в моз-

ге. Они расположены по обе стороны от средней линии, на границе с третьим желудочком (рис. 19.24). При электрической стимуляции СХЯ циркадные ритмы можно сдвигать предсказуемым образом. Удаление обоих ядер нарушает суточную ритмичность физической активности, сна, бодрствования, а также питания и питья (рис. 19.25). У хомячков пересадка нового СХЯ может восстанавливать ритмы в течение двух–четырех недель (врезка 19.5). Внутренние ритмы мозга без СХЯ не восстановятся никогда. Однако поражения в СХЯ не отменяют сна, и животные продолжают координировать свой сон и бодрствование в зависимости от циклов дня-ночи, если те присутствуют. Сон, похоже, регулируется механизмом, отличным от циркадных часов, который, прежде всего, зависит от количества и продолжительности времени бодрствования перед сном.

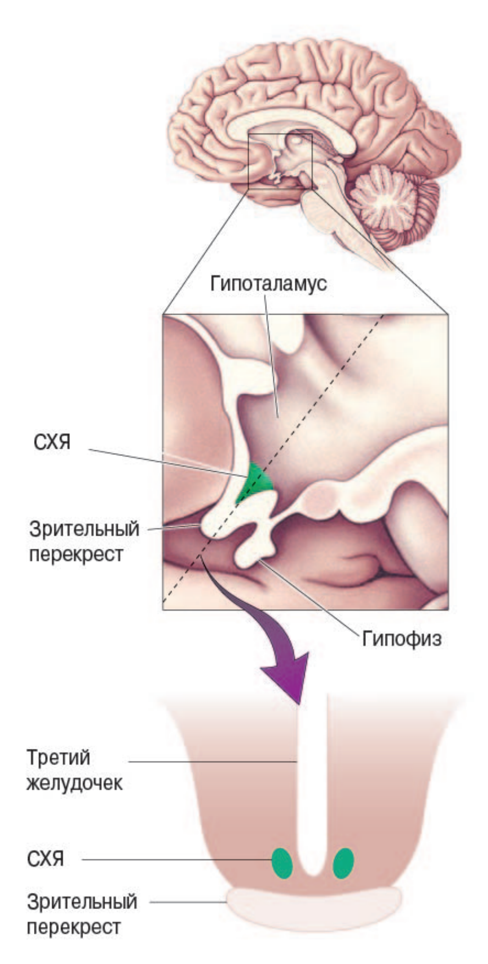


Рис. 19.24. **Супрахиазматические ядра человека.** Два СХЯ находятся в гипоталамусе, прямо над оптической хиазмой и рядом с третьим желудочком. За сагиттальным видом следует фронтальный вид, разделенный пунктирной линией

Поскольку поведение обычно синхронизируется с циклами дня-ночи, должен также существовать светочувствительный механизм для калибровки часов в мозгу. СХЯ осуществляет это через ретиногипоталамический тракт: аксоны ганглионарных клеток сетчатки образуют синапсы непосредственно на дендритах нейронов СХЯ. Этот сигнал из сетчатки необходим и достаточен для соответствия циклов сна и бодрствования циклам ночи и дня. Когда были сделаны записи нейронов СХЯ, оказалось, что многие из них действительно чувствительны к свету. В отличие от более знакомых нам нейронов зрительных путей (см. главу 10, том 2), нейроны СХЯ имеют очень большие, неизбирательные рецептивные поля и реагируют на яркость световых стимулов, а не на их ориентацию или движение.

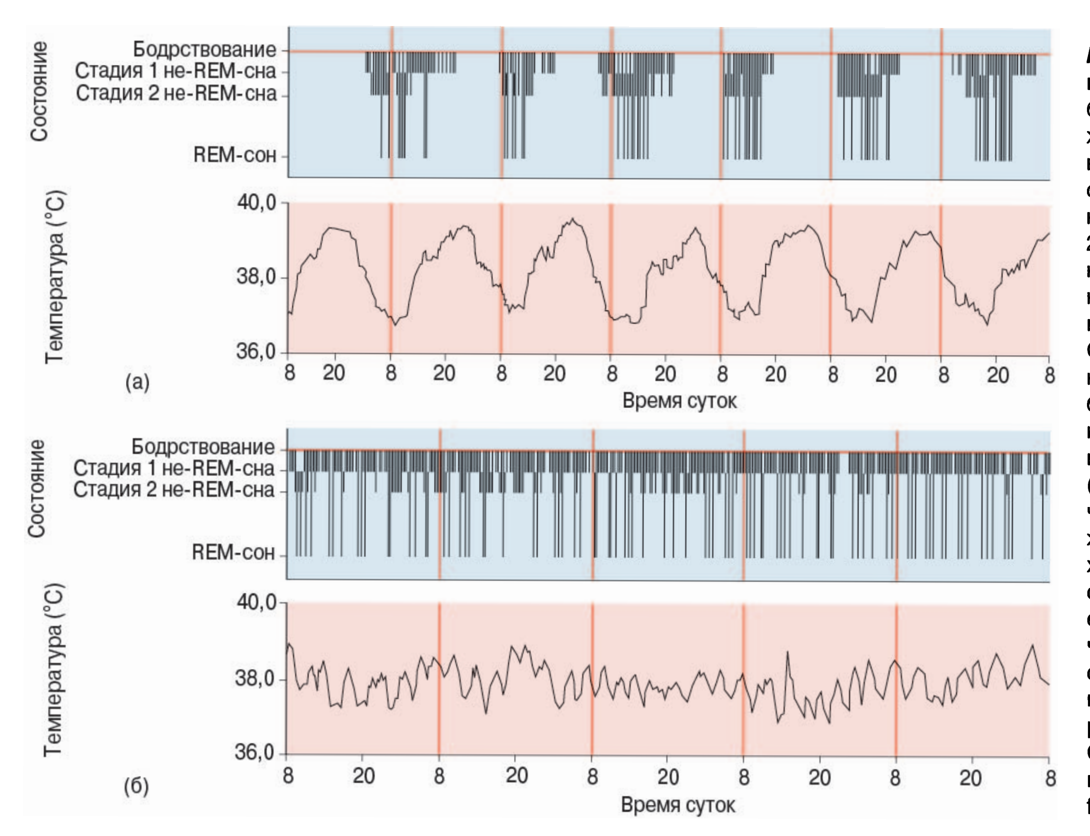


Рис. 19.25. **СХЯ и циркадные ритмы.** (а) Обычные беличьи обезьяны, содержащиеся в постоянно освещенной окружающей среде, проявляют циркадные ритмы примерно в 25,5 часа. На графике показаны стадии бодрствования и сопутствующие изменения температуры тела. Стадии активности животных были определены как бодрствование, два уровня не-REM-сна (не-REM1 или не-REM2) и REM-сон. (б) Циркадные ритмы исчезают у обезьян с поражениями в обоих СХЯ, находящихся в той же среде с постоянным освещением. Обратите внимание, что постоянные высокочастотные ритмы активности и температуры являются результатом повреждений СХЯ. (*Источник:* адаптировано из [*Edgar* et al., 1993, fig. 1, 3])



Врезка 19.5. Это интересно

Часы хомяка-мутанта

Золотистые хомяки — перфекционисты циркадных ритмов. Если их поместить в полную темноту, они продолжают спать и бодрствовать, бегать по своим колесам, есть и пить в среднем 24,1 часа в сутки в течение нескольких недель подряд.

Именно из-за такого их постоянства нейроученые Мартин Ральф и Майкл Менакер, работавшие тогда в Университете Орегона, смогли заметить, что один из лабораторных хомячков в период трехнедельного пребывания в темноте начал входить в 22-часовой цикл. Этот самец-индивидуалист был случен с тремя самками с безупречными циркадными ритмами (периоды их свободного бега были вполне нормальными — 24,01, 24,03 и 24,04 часа соответственно). Когда 20 приплодов, полученных от трех пометов, были протестированы в темноте, оказалось, что периоды их свободного бега равномерно разделились на две группы. У одной половины они составляли ровно 24 часа, а у второй — 22,3 часа. Дальнейшее скрещивание показало, что хомяки с более короткими циркадными периодами имели одну мутантную копию гена (*tau*), которая доминировала над их нормальным геном. После дальнейшего скрещивания Ральф и Менакер обнаружили, что животные с двумя копиями мутантного гена *tau* имели периоды свободного бега всего в 20 часов! В конечном итоге мутантный *tau* был идентифицирован как особая киназа, которая взаимодействует с определенными часовыми генами (см. рис. 19.27).

Хомяки с мутантными циркадными ритмами помогли дать убедительный ответ на главный вопрос: являются ли СХЯ циркадными часами мозга? Ральф, Менакер и их коллеги обнаружили, что, когда оба СХЯ хомячка были удалены, ритмы полностью утрачивались. Но у этих животных их можно было восстановить, просто пересадив новые СХЯ в гипоталамус и подождав около недели.

Главным открытием было то, что хомяки, получившие трансплантаты, перенимали циркадные ритмы *пересаженного* СХЯ, а не те, с которыми родились. Другими словами, если генетически нормальный хомяк с поражениями в СХЯ получал СХЯ от донора с одной копией мутантного гена *tau*, то его ритмы впоследствии составляли примерно 22 часа. Если пересаженные СХЯ были взяты у животного с двумя мутантами *tau,* то его ритмы составляли 20 часов. Это очень убедительно свидетельствовало о том, что СХЯ являются основными циркадными часами в мозгу хомяка и, вероятно, в нашем мозге тоже.

Короткие циркадные периоды часто становились губительными для жизни хомяка-мутанта, когда его помещали в обычный 24-часовой цикл дня-ночи. В нормальных условиях хомяк предпочитает ночную активность, но большинство животных с *tau* не могли полностью соответствовать 24-часовому ритму. Вместо этого они постоянно сдвигали периоды своей активности в разные части цикла дня-ночи.

Подобная проблема иногда встречается и у людей, чаще всего в пожилом возрасте. Из-за связанного с возрастом укорачиванием циркадного ритма, сильная сонливость начинается у них ранним вечером, а пробуждение припадает на 3 или 4 часа утра. Некоторые люди не могут привязать циклы своего сна и бодрствования к дневному ритму и, подобно мутантным хомячкам, обнаруживают, что периоды их активности постоянно сдвигаются по отношению ко дню.

Исследования, проведенные в последнее десятилетие показали удивительный факт: оказывается, клетки сетчатки, синхронизирующие СХЯ, не являются ни палочками, ни колбочками. Долгое время было известно, что безглазые мыши не могут использовать свет для калибровки своих часов, но мутантные мыши с неповрежденной сетчаткой, которые не имеют палочек и колбочек, могут! Поскольку палочки и колбочки были единственными известными фоторецепторными клетками у млекопитающих, оставалось тайной, каким образом свет может влиять на циркадные часы при их отсутствии.

Эта тайна была разгадана Дэвидом Берсоном из Университета Брауна и его коллегами. Они обнаружили новый фоторецептор в сетчатке, который был совсем не похож на палочки и колбочки, но, что примечательно, был очень специализированным типом ганглионарной клетки. Напомним из главы 9 (том 2), что ганглионарные клетки являются нейронами сетчатки, чьи аксоны посылают визуальную информацию в остальные части мозга; считалось, что ганглионарные клетки, как и почти все прочие нейроны мозга, не были непосредственно чувствительны к свету. Однако светочувствительные ганглионарные клетки содержали в себе уникальный тип фотопигмента, называемый *меланопсином*, которого нет в палочках и колбочках. Эти нейроны очень медленно возбуждаются светом, и их аксоны посылают сигнал непосредственно в СХЯ, таким образом настраивая циркадные часы, расположенные в них.

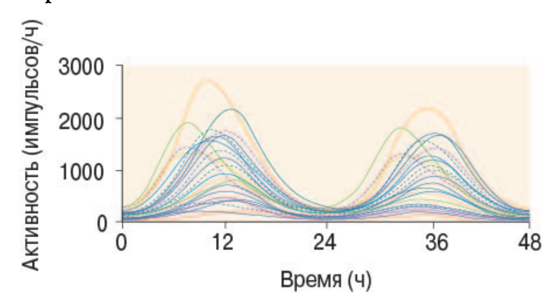


Рис. 19.26. **Циркадные ритмы СХЯ, изолированные от остальной части мозга.** Активность генных часов была отслежена у 100 отдельных нейронов СХЯ, поддерживаемых в культуре ткани. Каждый нейрон генерирует выраженный циркадный ритм, который хорошо скоординирован с другими нейронами. (*Источник:* адаптировано из [*Yamaguchi* et al., 2003, fig. 1])

Выходящие из СХЯ аксоны главным образом иннервируют близлежащие части гипоталамуса, но некоторые также идут в средний мозг и другие части промежуточного мозга. Поскольку почти все нейроны СХЯ используют ГАМК в качестве основного нейромедиатора, предположительно, они ингибируют нейроны, которые иннервируют. Пока неясно, как СХЯ

устанавливает время многих важных видов поведения. Обширные повреждения в эфферентных путях СХЯ нарушают циркадные ритмы. В дополнение к аксонам выходящих путей нейроны СХЯ могут ритмично секретировать пептидный нейромодулятор вазопрессин (см. главу 15).

Механизмы СХЯ

Как нейроны СХЯ придерживаются времени? Понятно, что каждая клетка СХЯ представляет собой мини-часы, которые поддерживают правильное время благодаря движению шестеренок его молекулярного механизма. Эксперимент с полной изоляцией был проведен путем простого удаления нейронов из СХЯ животного и выращивания каждой клетки в чашке для тканевых культур отдельно от остальной части мозга и от других клеток. Несмотря ни на что, частота возникновения в них потенциалов действия, использование глюкозы, производство вазопрессина и синтез белка продолжали колебаться в соответствии примерно с 24-часовыми ритмами так же, как это происходило и в неповрежденном мозгу (рис. 19.26). Клетки СХЯ в культуре больше не могли быть связаны с циклами дня-ночи (для этого необходим сигнал из глаз), но их основная ритмичность оставалось неповрежденной и проявлялась точно так же, как и при лишении животного цайтгеберов.

Клетки СХЯ передают свое сообщение о ритме остальной части мозга через эфферентные аксоны, используя потенциалы действия обычным способом, а частота сигналов клеток СХЯ колеблется вместе с циркадным ритмом. Однако нейроны СХЯ не нуждаются в потенциалах действия для поддержания их ритма. Если тетродотоксин (ТТД), блокатор натриевых каналов, применить к СХЯ-клеткам, он будет блокировать их потенциалы действия, но не влиять на ритмичность их метаболизма и биохимических функций. Когда ТТД будет удален, потенциалы действия возобновятся с той же фазой и частотой, которая наблюдалась первоначально до применения ТТХ, это означает, что часы СХЯ продолжают работать даже без потенциалов действия. Потенциалы действия СХЯ подобны стрелкам часов; убирание стрелок часов не останавливает работу их внутреннего механизма, но не позволяет узнать время обычным способом.

Какова природа этих часов, которые функционируют без потенциалов действия? Изучение большого разнообразия видов животных показало, что этот молекулярный цикл основан на экспрессии генов. Молекулярные часы, действующие у людей, аналогичны тем, которые встречаются у мышей, плодовых мушек (дрозофил) и даже у хлебной плесени. У *дрозофил* и мышей эта система включает разные **часовые гены**. Некоторые наиболее важные из известных генов у млекопитающих известны как *period (per)*, *cryptochrome* и *clock*. Хотя детали у разных видов варьируют, главная

схема представляет собой петлю обратной связи. Многие данные впервые были получены в экспериментах, проведенных Джозефом Такахаши и его коллегами в Северо-западном университете, которые придумали название *clock*-ген (акроним от *circadian locomotor output cycles kaput*). *Clock*-ген часы транскрибируется для производства мРНК, которая затем транслируется в белки. После небольшой задержки недавно изготовленные белки посылают сигнал обратной связи и взаимодействуют с транскрипционным механизмом, вызывающим снижение генной экспрессии. В результате пониженной транскрипции образуется меньше белка, и генная экспрессия вновь увеличивается, чтобы начать цикл заново. Весь этот цикл занимает около 24 часов, и, следовательно, он является циркадным ритмом (рис. 19.27).

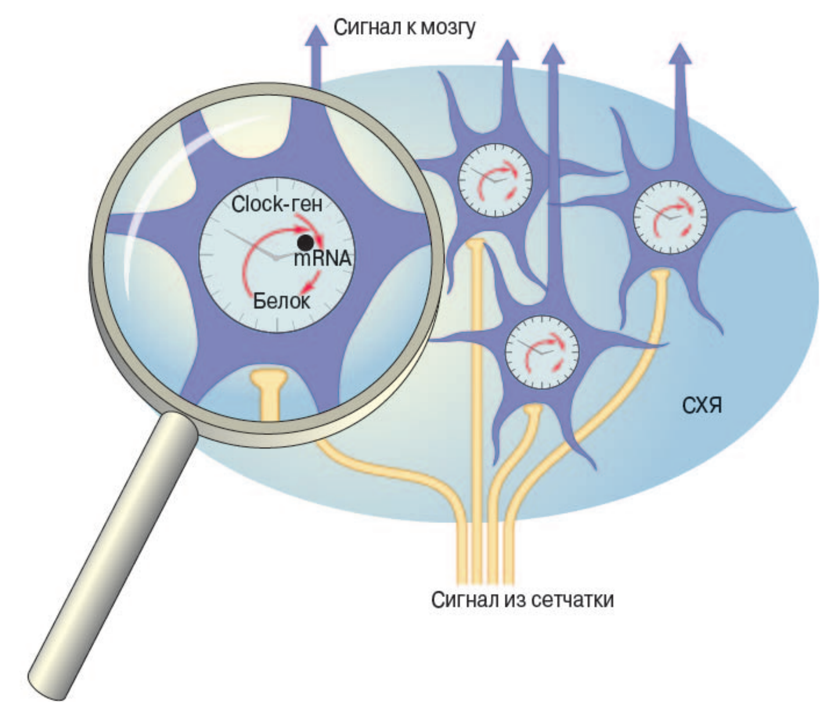


Рис. 19.27. **Clock-гены.** В СХЯ clock-гены вырабатывают белки, которые ингибируют дальнейшую транскрипцию. Транскрипция гена и скорость сигналов отдельных нейронов СХЯ циклически возрастает и снижается на протяжении 24 часов. Циклы многих клеток синхронизируются воздействием света (сигналом из сетчатки) и путем взаимодействия нейронов СХЯ

Если каждый нейрон СХЯ является часами, должен существовать механизм для координации тысяч клеточных часов, чтобы СХЯ как единое

целое передавало единое четкое сообщение о времени остальному мозгу. Информация об освещенности, поступающая из сетчатки, каждый день служит для калибровки часов в нейронах СХЯ, но нейроны СХЯ также общаются напрямую друг с другом. Удивительно, но координация ритмов *между* клетками СХЯ кажется независимой от потенциалов действия и нормальной синаптической передачи, потому что ТТД их не блокирует. Также СХЯ в мозгу очень молодой крысы прекрасно координирует суточные ритмы, еще до того, как образуются любые химические синапсы. Характер связи каждого нейрона с остальными нейронами внутри СХЯ плохо понятен, но, кроме классических химических синапсов, она включает в себя другие химические сигналы, электрические синапсы (щелевидные соединения) и участие глии.

Исследования показали, что почти каждая клетка тела, включая клетки печени, почек и легких, содержит циркадные часы. Такой же тип круговой обратной связи генной транскрипции, который управляет часами СХЯ, управляет и часами в этих периферических тканях. Если клетки печени, почек или легких выращивать в изоляции, все они демонстрируют свой собственный циркадный ритм. Однако при нормальных условиях в неповрежденном теле все клеточные часы находятся под основным контролем СХЯ. Как СХЯ управляет бесчисленными часами, разбросанными во всех органах тела? Здесь, вероятно, важную роль играют несколько сигнальных путей. СХЯ имеет сильное циркадное влияние на вегетативную нервную систему, температуру тела, гормоны надпочечников, такие как кортизол, и нейронные цепи, контролирующие питание, движение и обмен веществ (рис. 19.28). Каждый из этих процессов, в свою очередь, регулирует множество циркадных часов. Температура тела, например, оказывает сильное воздействие на часы периферических тканей. Каждую ночь она резко падает примерно на 1°С под воздействием СХЯ (см. рис. 19.22). Этот скачок охлаждения помогает убедиться, что все часы внутренних органов остаются настроенными на ежедневные ритмы СХЯ и, следовательно, на внешние циклы дня и ночи. Интересно, что циркадные часы СХЯ очень устойчивы к температурным колебаниям; это важно, поскольку гарантирует, что СХЯ, которое контролирует изменения температуры тела, не дестабилизируются своими собственными контролирующими сигналами.

Сложные системы, которые координируют часы тела, не идеальны. Странные графики питания, хронические дозы метамфетамина и, как мы упоминали ранее, экстремальные условия жизни (долгое проживание в пещере) — все это может десинхронизировать циркадные часы тела.

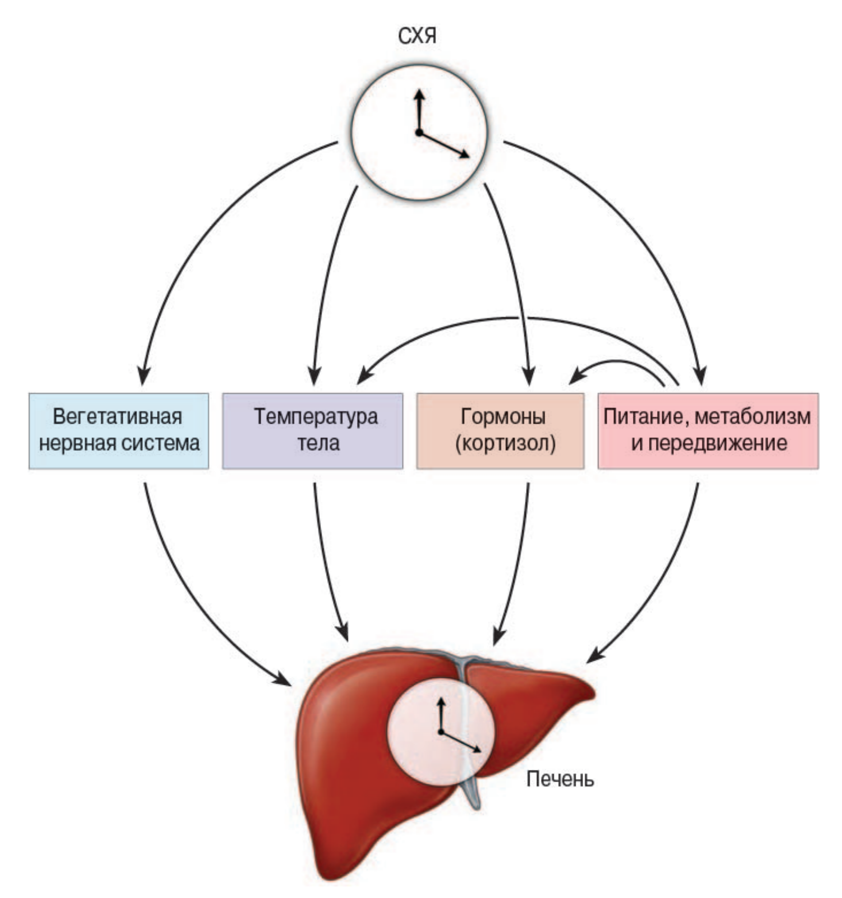


***Рис. 19.28.* Контрольные пути от СХЯ до периферических циркадных часов.** СХЯ регулирует циркадные часы во всем теле (включая нарисованную здесь печень) путем контроля над ВНС; температурой тела; уровнями кортизола и других гормонов; кормлением, движением и обменом веществ. (*Источник:* адаптировано из [*Mohawk* et al., 2012, fig. 3])

РЕЗЮМЕ

Ритмы присутствуют в центральной нервной системе у всех позвоночных. Также они колеблются в широком диапазоне частот – от более 500 Гц в ЭЭГ коры до одного колебания в год (0,00000003 Гц) во многих видах сезонного поведения, например осеннего спаривания оленей, зимней спячки бурундуков и инстинкта, который побуждает мигрирующих ласточек возвращаться в Капистрано, штат Калифорния, каждый год 19 марта. Согласно местной легенде, за последние 200 лет ласточки пропустили этот

день всего лишь дважды. В одних случаях эти ритмы основываются на внутренних механизмах мозга, в других — на внешних факторах, а в-третьих (как, например, часы СХЯ) представляют собой взаимодействие нейронных процессов и цайтгеберов.

Хотя задача некоторых ритмов очевидна, функции многих нейронных ритмов неизвестны. На самом деле некоторые ритмы могут не иметь никакой функции вообще, а возникать как побочное действие нейронных взаимосвязей, которые необходимы для других, неритмичных целей.

Одним из наиболее явных, но необъяснимых ритмов мозга является сон. Сон представляет собой увлекательный набор проблем для нейронауки. В отличие от большинства исследований отдельных ионных каналов, одиночных нейронов или систем, опосредующих восприятие и движение, исследование сна начинается с глубокого незнания самого главного вопроса: почему? До сих пор мы не знаем, почему проводим одну треть своей жизни во сне, причем б*о*льшую часть этого времени в безжизненном и вегетативном состоянии, а остальное время — в парализованном и сопровождающемся галлюцинациями. Сны и сновидения могут не иметь жизненно важных функций, но тем не менее их можно изучать и наслаждаться ими. И все же игнорирование вопросов о функции не может долгое время оставаться удачным подходом. Для большинства нейроученых вопрос "почему" остается самой важной и самой сложной из всех проблем.

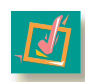


Ключевые термины

Электроэнцефалограмма
электроэнцефалограмма (ЭЭГ)
магнитоэнцефалограмма (МЭГ)
генерализированный припадок
парциальный припадок
эпилепсия

Сон
фаза быстрого движения глаз (REM-сон)
не-REM-сон
атония
ультрадианный ритм

Циркадные ритмы
циркадный ритм
цайтгебер
супрахиазматическое ядро (СХЯ)
clock-ген



Обзорные вопросы

1. Почему ЭЭГ с относительно быстрыми частотами имеет меньшую амплитуду, чем ЭЭГ с медленными частотами?
2. Кора головного мозга человека очень большая, и чтобы поместить ее внутрь черепа, ее нужно много раз сложить. Как влияют складки поверхности коры на сигналы мозга, которые регистрирует ЭЭГ с помощью электродов на поверхности кожи головы?
3. Сон представляет собой вид поведения, свойственный, пожалуй, всем видам млекопитающих, птиц и рептилий. Означает ли это, что сон выполняет функцию, необходимую для жизни этих высших позвоночных животных? Если вы так не считаете, как можно объяснить большую продолжительность сна?
4. ЭЭГ во время REM-сна очень напоминает ЭЭГ по время бодрствования. Как мозг и тело во время REM-сна *отличаются* от мозга и тела при бодрствовании?
5. Что является вероятным объяснением относительной нечувствительности мозга к сенсорному сигналу во время REM-сна по сравнению с состоянием бодрствования?
6. ВНС получает прямой сигнал из сетчатки через ретино-гипоталамический тракт, и именно так циклы дня-ночи могут управлять суточными ритмами. Если аксоны сетчатки каким-то образом повреждены, как это будет влиять на циркадные ритмы сна и бодрствования у человека?
7. Какие различия в поведении будут наблюдаться при свободных циркадных ритмах и при полном отсутствии циркадных часов?



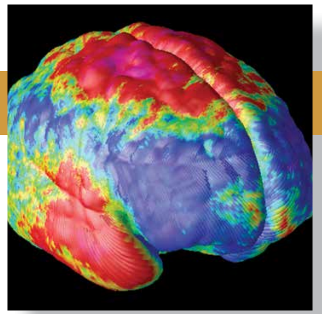
Дополнительная литература

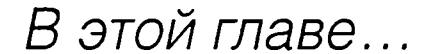
1. Brown R.E., Basheer R., McKenna J.T., Strecker R.E., McCarley R.W. 2012. Control of sleep and wakefulness. *Physiological Reviews* 92: 1087–1187.
2. Buzsáki G. 2006. *Rhythms of the Brain*. New York: Oxford University Press.
3. Carskadon M.A., ed. 1993. *Encyclopedia of Sleep and Dreaming*. New York: Macmillan.
4. Fries P. 2009. Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annual Review of Neuroscience* 32: 209–224.
5. Goldberg E.M., Coulter D.A. 2013. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience* 14: 337–349.
6. Mohawk J.A., Green C.B., Takahashi J.S. 2012. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annual Review of Neuroscience* 35: 445–462.

ГЛАВА 20



Язык и речь





В этой главе…

ВВЕДЕНИЕ

ЧТО ТАКОЕ ЯЗЫК

- Производство человеческих звуков и речи
- Язык у животных
- Овладение языком
- Гены, участвующие в языке

ОТКРЫТИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ЯЗЫКОВЫХ ЗОН В МОЗГЕ

- Зоны Брока и Вернике

ВЗГЛЯДЫ НА ЯЗЫК, ИСХОДЯ ИЗ ИЗУЧЕНИЯ АФАЗИИ

- Афазия Брока
- Афазия Вернике
- Модель языка и афазии Вернике–Гешвинда
- Проводниковая афазия
- Афазия у двуязычных людей и глухонемых

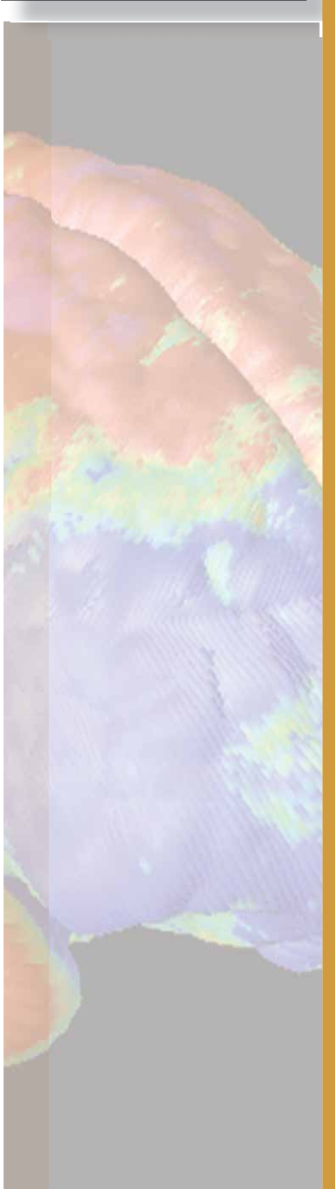
АССИМЕТРИЧНАЯ ЯЗЫКОВАЯ ОБРАБОТКА ДВУМЯ ПОЛУШАРИЯМИ МОЗГА

- Языковая обработка у людей с разъединенными полушариями
- Анатомическая асимметрия и язык

ИССЛЕДОВАНИЯ ЯЗЫКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТИМУЛЯЦИИ И ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО МОЗГА

- Влияние стимуляции мозга на язык
- Визуализация языковой обработки в человеческом мозге

РЕЗЮМЕ



ВВЕДЕНИЕ

Язык – это выдающаяся система коммуникации, которая оказывает огромное влияние на нашу жизнь. Вы можете зайти в кафе, заказать большую порцию легкого мокко-капучино с добавлением ванили и быть полностью уверенным в том, что вам не вручат ведро грязи. Вы можете разговаривать с кем-то по телефону за тысячи миль от вас и объяснять как сложности квантовой физики, так и то, как страдает ваша эмоциональная жизнь от изучения данного курса. Бесконечные дискуссии ведутся о том, есть ли язык у животных, но нет никаких сомнений, что используемый нами язык, эта сложная и гибкая система, уникален для людей. Без языка мы не смогли бы узнать б*о*льшую часть того, что изучаем в школе, и это сильно ограничило бы нас в осуществлении того, что мы могли бы совершить.

Язык – это не просто звуки, а система, посредством которой звуки, символы и жесты используются для коммуникации. Язык приходит в наш мозг через зрительную и слуховую системы, а произносим и пишем мы слова с помощью нашей двигательной системы. Но именно мозговая обработка, проходящая между сенсорной и двигательной системами, и составляет суть языка. По причине того, что животные мало полезны при изучении человеческого языка, на протяжении многих лет язык изучался в основном лингвистами и психологами, а не нейроучеными. Б*о*льшая часть того, что мы знаем о механизмах мозга, отвечающих за язык, была получена из изучения языковых нарушений, возникавших в результате повреждений головного мозга. Отдельные нарушения могут встречаться в разных многочисленных аспектах языка, включая нарушения речи, понимания и именования, и это означает, что язык обрабатывается на нескольких анатомически разделенных стадиях. Совсем недавно визуализация активности в человеческом мозге с помощью МРТ и ПЭТ предоставила нам интересные сведения о сложных цепях, лежащих в основе языка.

Язык универсален в человеческом обществе, возможно, благодаря специальной организации мозга. Во всем мире предположительно существует более 5000 языков и диалектов, и языки во многом различаются, например порядком расположения существительных и глаголов. Но, несмотря на различия в синтаксисе, от Патагонии до Катманду, все языки передают тонкости человеческих переживаний и эмоций. Учтите тот факт, что нигде, даже в самых отдаленных уголках мира, не найдено ни одного племени немых людей. Многие ученые считают универсальность языка следствием того факта, что мозг человека развил специальные системы языковой обработки.

ЧТО ТАКОЕ ЯЗЫК

Язык – это система представления и передачи информации, использующая слова, объединенные грамматическими правилами. Язык может выражаться различными способами, включая жесты, письменность и речь. **Речь** – это звуковая форма общения, построенная на звуках, произносимых людьми. Язык приходит к людям естественным образом: даже без формального обучения дети, воспитанные в естественной языковой среде, обязательно научатся понимать разговорную речь и разговаривать. С другой стороны, для чтения и письма требуются годы формального обучения, и более 10% населения мира неграмотно.

Производство человеческих звуков и речи

Во всем мире у разных животных для производства звуков используются разные системы, но мы сосредоточимся на основах производства звуков у людей (рис. 20.1). Человеческая речь требует удивительной координации более чем 100 мышц, начиная с тех, которые контролируют легкие, и заканчивая теми, что контролируют гортань и рот. В конечном итоге все эти мышцы контролируются двигательной корой, о которой мы поговорим позже. Человеческий звук начинается тогда, когда человек выдыхает из легких воздух, который проходит через *гортань*. То, что мы называем адамовым яблоком на шее – это кадык, передняя стенка хряща гортани. В гортани расположены **голосовые складки**, две полосы мышц, также называемые *голосовыми связками*, которые образуют букву V. Пространство между голосовыми связками называется *голосовой щелью*. Звуки образуются вибрациями натянутых голосовых связок, и это чем-то напоминает то, как плотно удерживаемая натянутая травинка, если на нее подуть, может издавать дребезжащий звук. Если мышцы голосовых связок расслаблены, звук не возникнет, так же как ненатянутая травинка, на которую дуют, не издает звука – именно это происходит, когда мы выдыхаем, не разговаривая. Высота звука является результатом частоты колебаний голосовой связки: большее напряжение в голосовой связке создает высокочастотные колебания и более высокий тон звука. Звук модифицируется на дальнейших этапах голосового тракта, включая глотку (особенно пространство между гортанью и ртом), рот и нос. Наконец, быстрые изменения в положении языка, губ и мягкого нёба модулируют звук в процессе речи. Основные звуки, используемые в языке для общения, называются **фонемами**. Разные разговорные языки содержат различные фонемы, из которых строятся уникальные для этого языка слова. Интересно, что исследования показали – используемые в языке слова могут незаметно влиять на то, как люди, говорящие на этом языке, думают (врезка 20.1).



Врезка 20.1. Это интересно

Мышление на разных языках

На земном шаре существуют сотни разных человеческих культур, каждая со своими обычаями, верованиями и образом жизни. Мы привыкли к мысли, что отношение людей к тому, что является красивым, вкусным и приемлемым сильно меняется от места к месту. На мышление может влиять культура, но, казалось бы, на него не должен влиять язык, являющийся просто способом, которым люди выражают себя. Возможно ли, чтобы используемый человеком язык менял образ его мышления? В 1950-х гг. Бенджамин Ли Уорф предположил, что язык, на котором люди разговаривают, ограничивает их мысли, восприятия и действия — крайняя позиция, которая по большому счету была отклонена. Тем не менее язык все же иногда влияет на мысли тонким и удивительным способом. Давайте рассмотрим использование мужского и женского рода в языке. Большинство европейских языков, в отличие от английского, наделяет неодушевленные предметы родом. Англоязычные люди также иногда могут приписывать предметам род: "I like that car over there, she's a beauty!" ("Мне нравится эта машина, она прекрасна!"), но это бывает редко. Сравните его с итальянским языком, в котором все предметы принадлежат либо к мужскому, либо к женскому роду: зуб, цветок и море — все они, по непонятной причине, имеют мужской род. Или сравните его с французским, в котором эти же три предмета имеют женский род. Немецкий обеденный стол забавно сервирован мужской ложкой, женской вилкой и средним ножом. Этого достаточно, чтобы закружить голову студенту лингвистического колледжа.

Исследования показывают, что кажущиеся случайными гендерные признаки, используемые во многих языках, могут влиять на то, как люди думают о предметах. В одном исследовании франкоговорящим и испаноговорящим испытуемым предложили помочь сделать фильм, в котором предметы оживали бы. Испытуемым показали фотографии предметов и попросили присвоить им мужской или женский голос. Предметы представляли собой смешение тех, которые имеют одинаковый род во французском и испанском языках (например, "балерина"), и тех, которые имеют разный род (например, "метла"). Идея с использованием фотографий заключалась в том, чтобы избежать предвзятости, которая может возникнуть в результате произношения слов мужского или женского рода в каждом языке. Результаты эксперимента показали, что как франкоговорящие, так и испаноговорящие испытуемые с гораздо большей вероятностью считали, что предмет должен использовать женский голос, если он был женского рода в его языке. Это было правильно, когда в двух языках было согласие по этому вопросу, но, когда одни и те же предметы в разных языках были разного рода, мнения франкоговорящих и испаноговорящих испытуемых относительно подходящего гендера для голоса расходились.

В другом эксперименте испытуемых, говорящих на немецком и испанском, просили запомнить пары предмет — имя, в которых каждый неодушевленный предмет мужского или женского рода был совмещен с мужским или женским именем человека. Хотя испытуемым не задавали никаких вопросов о свойствах неодушевленных предметов, носителям обоих языков более сложно было запомнить пары имя — предмет, в которых человеческое имя конфликтовало с родом

неодушевленного предмета в родном языке. Исследователи предположили, что род, связанный с предметами, влиял как на память, так и на мысли о них. Восприятие мужских и женских свойств неодушевленных предметов — всего лишь один пример незаметного влияния языка. Другие воздействия могут включать в себя то, как люди описывают цвет, время и пространственное расположение.

Дополнительная литература

Deutscher G. 2010. *Through the Looking Glass: Why the World Looks Different in Other Languages*. New York: Picador.

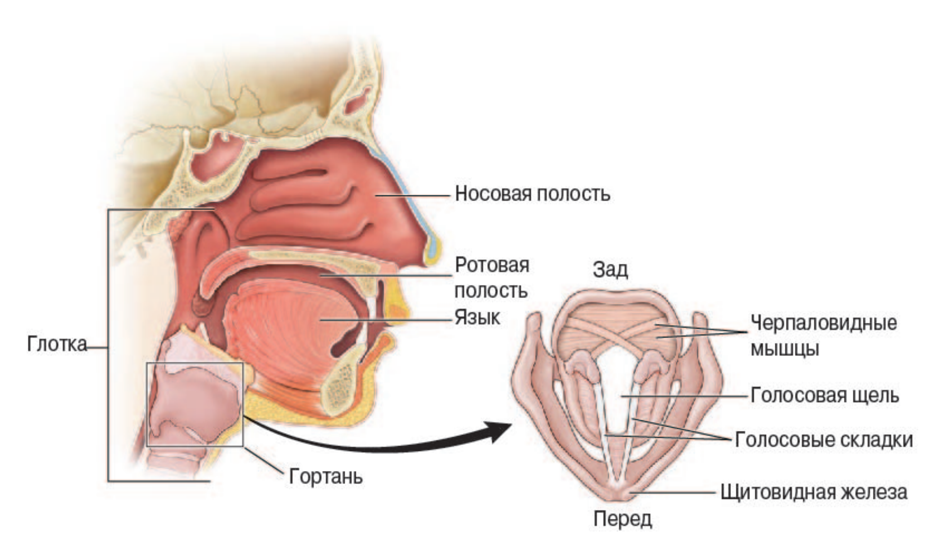


Рис. 20.1. **Речевой тракт человека.** Выходящий из легких воздух вызывает вибрацию в голосовых связках, расположенных в гортани. Создаваемый вибрацией звук модифицируется более отдаленными структурами, включая глотку, рот и нос

Язык животных

Животные общаются друг с другом разными способами, начиная с танцев медоносной пчелы и заканчивая подводным зовом кита. Животные и люди также общаются друг с другом разными способами, например языковыми командами, которые мы даем (если, конечно, успеем) нашей собаке, чтобы та оставила в покое почтальона. Но используют ли животные язык так же, как мы, люди? Человеческий язык представляет собой чрезвычайно сложную, гибкую и мощную *систему* коммуникации, которая предполагает творческое использование слов в соответствии с правилами системной

грамматики. Есть ли у других животных нечто подобное? На самом деле есть два вопроса, которые мы хотим рассмотреть: используют ли реально животные язык? И можно ли животных научить человеческому языку? На эти вопросы трудно ответить, но ответы имеют большое значение для эволюции человеческого языка.

Давайте сначала рассмотрим возможное использование звуков в языке у отличных от людей приматов. В дикой природе, как отмечалось, шимпанзе издают десятки различных вокализаций. Существуют сигналы тревоги, которые выражают страх и предупреждают других о хищнике, и звуки, которые сообщают об участии и волнении. Однако, по сравнению с людьми, отличные от них приматы, по-видимому, имеют очень ограниченный диапазон звуков, и имеется мало данных о том, что они основаны на правилах (законах фонетики), как у людей. Большинство звуков, которые производят шимпанзе, бывают стереотипными реакциями на поведенческие ситуации. Для сравнения: человеческий язык очень креативен; ограниченный только правилами грамматики, по своим возможностям он безграничен. Людьми постоянно создаются новые словосочетания и предложения, комбинации имеют четкое значение в соответствии со значениями отдельных слов, а также правилами, используемыми для их упорядочения.

Но, возможно, мы были не справедливы в своем сравнении; быть может, чтобы обучать животных языку, им нужен учитель, вероятно, они, как и человеческие дети, должны быть подвергнуты воздействию языка. Разных животных, включая афалин и шимпанзе, тренировали, пытаясь научить их разговаривать человеческим языком. Морской котик по кличке Хувер, воспитанный рыбаком в Мэне, научился произносить фразы, которые звучали так, как будто пьяный человек с акцентом Новой Англии, говорит: “Эй, эй, привет” или “Пошел прочь оттуда”. В 1940-х гг. несколько психологов пытались воспитать детеныша шимпанзе как человеческого ребенка, включая обучение его речи. Несмотря на интенсивные тренировки, шимпанзе и другие животные так и не научились произносить что-то, напоминающее диапазон звуков и слов, используемых людьми. В 1960-х гг. врач и изобретатель Джон Лили, прославившийся позже изобретением резервуара сенсорной депривации и исследованием психоделических наркотиков, наполнил небольшой дом несколькими футами воды, чтобы дельфин мог жить круглосуточно с людьми. Перемещаясь между мокрой кроватью и плавающей доской, тренер пытался научить дельфина говорить, например считать с помощью чисел. Несмотря на положительные отчеты, дальнейшие эксперименты не подтвердили результаты.

То, что у шимпанзе нет богатого разговорного языка, и они не способны говорить на человеческом языке, не удивительно, учитывая, что их голосовые тракты имеют не то строение, чтобы создавать звуки, производимые

людьми. Например, у шимпанзе и других, отличных от людей, приматов, гортань расположена намного выше и ближе ко рту, чем у людей, что делает невозможным произношение звуков в диапазоне, используемом для человеческой речи. Альтернативой или дополнением к звукам в коммуникации у шимпанзе используются жесты и выражения лица. Имеются данные, свидетельствующие о том, что шимпанзе делают жесты с намерением воздействовать на поведение других животных. В недавнем исследовании Кэтрин Хобайтер и Ричард Бирн из Университета Сент-Эндрюса сообщили результаты анализа тысяч жестов, классифицированных в 66 типов. Поведенческие реакции у других шимпанзе, наблюдавших жесты, были использованы для определения значения и предполагаемого исхода каждого жеста. Например, "давай спариваться", "следуй за мной" и "прекрати это". Появились некоторые жесты, которые имели конкретное намерение, а другие использовались более гибко. Это, безусловно, гораздо более сложная система коммуникации, чем танец медоносной пчелы.

Чтобы протестировать и количественно оценить способности животных, ряд исследователей пытались научить их невербальной коммуникации, используя слова, представленные с помощью американского языка жестов, пластиковых предметов различных моделей и форм или разноцветных и разной формы кнопок на клавиатуре. Хорошо известными экземплярами являются шимпанзе по имени Вашо, воспитанный Алленом и Беатрикс Гарднерами; горилла по имени Коко, обучаемая Франсин Паттерсон; и бонобо по имени Канзи, воспитанный Сью Сэвидж-Рамбо. Несомненно, эти животные изучили значения жестов или символов. Они продемонстрировали способность понимать смысл фраз на человеческом языке и смогли использовать импровизированные системы коммуникации, чтобы требовать от ученых конкретные предметы и действия.

Можно ли на основании этих опытов сделать вывод, что животные используют или способны использовать язык, — вопрос спорный. Естественно, животные общаются, и согласно некоторым ученым системы их коммуникаций достаточно сложные и могут считаться рудиментарным языком. Эти простейшие системы могут быть намеком на зачатки человеческого языка. Другие ученые считают, что дистанция между человеческим языком и языком животных слишком велика, что животные не используют язык, который по определению является гибкой коммуникацией, способной описывать новые предметы и организованной в систему в соответствии с правилами грамматики. Независимо от вашего решения, важно различать язык, мысль и интеллект. Язык не выдвигает требований к интеллекту или мысли. Отличные от людей приматы, дельфины и люди, выросшие без какого-либо языка, могут делать многое из того, что требует абстрактных размышлений. Многие творческие люди говорят, что лучшие мысли при-

ходят к ним без слов. Альберт Эйнштейн утверждал, что многие из его идей об относительности пришли из визуального обдумывания, как он едет на луче света, при взгляде на часы и другие объекты. В любом случае Рыжик точно способен думать, даже если не использует язык так, как это делаем мы (рис. 20.2).



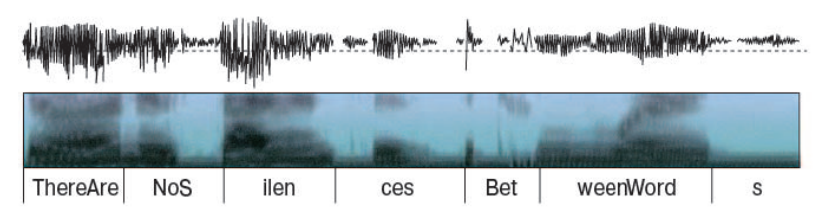
Рис. 20.2. **Язык животных**

ОВЛАДЕНИЕ ЯЗЫКОМ

Языковая обработка в мозге взрослого человека полагается на тщательно скоординированное взаимодействие между рядом корковых зон и подкорковых структур, которые мы рассмотрим вскоре. Но как мозг научился использовать язык? **Овладение языком,** или изучение языка, является замечательным и увлекательным процессом, который во всех культурах происходит одинаковым образом. Агуканье новорожденных младенцев превращается в детский лепет примерно в шестимесячном возрасте. К 18 месяцам дети уже понимают около 150 слов и могут произносить около 50. Интересно, что даже в столь раннем возрасте младенцы начинают терять

способность различать звуки, которые они могли различать раньше; например, японские дети с трудом различают английские звуки "р" и "л", потому что эти звуки не используются в японском языке. К одному-двум годам жизни детская речь содержит тональности, ритмы и акценты того языка, которым они окружены. Трехлетний ребенок может произносить законченные предложения и знает примерно тысячу слов. В зрелом возрасте человек знает десятки тысяч слов. С другой стороны, после полового созревания изучение второго языка становится более сложным. Критический период (до полового созревания) для овладения языком связан с тем, что детям старшего возраста сложно изучать второй язык, сравнительно с первым, и сложно освоить первый язык, если они до начала полового созревания не были подвержены разговорной речи.

(а) Произнесенные слова
"There are no silences between words"



(б) Печатный текст

THEREDONATEAKETTLEOFTENCHIPS
THE RED ON A TEA KETTLE OFTEN CHIPS or THERE, DON ATE A KETTLE OF TEN CHIPS

***Рис. 20.3.* Границы слов в разговорном и письменном английском.** (а) Акустический анализ произнесенного предложения демонстрирует, что границы слов не могут быть определены просто по звукам. (б) Аналогичная ситуация возникает при прочтении текста без пробелов между словами. Действительно, некоторые шаблоны из букв могут сформировать более чем одно предложение. (*Источник:* [*Kuhl*, 2004])

Младенцы изучают язык очень быстро, вопреки связанным с этим трудностям. Когда мы впервые слышим иностранную речь, она кажется нам очень быстрой, и трудно определить, где заканчивается одно слово и начинается следующее. Это одна из проблем, с которой сталкиваются младенцы, изучающие свой родной язык. Однако к первому году жизни они уже могут распознавать звуки родного языка и слова, хотя не понимают их значение. Разговорный язык не точно определяет границы между словами; это похоже на чтение текста без пробелов (рис. 20.3). Тем не менее дети должны учиться понимать тысячи слов, которые состоят из одного и того же небольшого набора специфических для языка звуков. Дженни Саффран и ее коллеги из Университета Висконсина обнаружили, что это

достигается с помощью статистического знания у младенцев. Другими словами, ребенок узнает, что одни комбинации звуков гораздо более вероятны, чем другие. Когда ему попадается комбинация с низкой вероятностью, это означает возможное нахождение границы слова. Например, во фразе "милый ребенок" вероятность того, что "лый" следует за "ми" в одном слове выше, чем вероятность того, что "ре" в одном слове следует за "лый". Еще одна подсказка, которую дети учатся использовать, — это наиболее часто встречающееся в языке ударение. Например, в английском языке ударение обычно ставится на первом слоге, и это помогает определить, где слово начинается и заканчивается. Взрослые люди обоих полов при разговоре с младенцами часто используют "материнскую речь", в которой слова произносятся медленнее и акцентируются, а гласные звуки более четко артикулируются. Материнская речь может помочь ребенку в изучении звуков речи.

Мы еще не знаем механизмов мозга, с помощью которых младенцы учатся различать и произносить слова. Однако Жислен Дехайен-Ламбертц и ее коллеги при помощи фМРТ обнаружили, что даже в возрасте трех месяцев реакция мозга ребенка на произносимые слова распределяется точно так же, как у взрослых (рис. 20.4). Звуки речи активируют обширные области в височной доле, причем активация сильно смещена к левому полушарию. Эти открытия не говорят о том, что мозг младенца обрабатывает язык так же, как и мозг взрослого, но указывают на аналогичную первичную организацию слуховых областей и латерализацию языка.



***Рис. 20.4.* Активность мозга у трехмесячного ребенка, слушающего речь.** На горизонтальных срезах показана височная плоскость, верхняя височная извилина и край височной доли, которые были сильно активированы, когда ребенок слушал речь. В изображениях фМРТ красный, оранжевый и желтый цвета указывают на более высокую активность мозга (*Источник:* [*Dehaene-Lambertz* et al., 2002])

Гены, участвующие в языке

Речевые и языковые расстройства передаются по наследству и чаще встречаются у однояйцевых близнецов, чем у разнояйцовых. Эти наблюдения позволяют предположить, что генетические факторы сильно влияют на восприимчивость к языковым расстройствам. Однако на протяжении многих лет из-за сложности моделей наследования в языковых расстройствах было трудно выявить роль в этом определенных генов.

FOXP2 и вербальная диспраксия

Взгляд на то, как генетика может влиять на язык, резко изменился в 1990-х гг. после первых публикаций, описывавших британскую семью, известную только как KE. В трех поколениях семьи KE около половины ее членов имели **вербальную диспраксию** – неспособность производить скоординированные мышечные движения, необходимые для речи (рис. 20.5, *а*). Их речь была по большей мере непонятной как для широкой публики, так и для самих членов семьи, и они разработали жесты, дополняющие разговорный язык. Кроме диспраксии, страдающие ею члены семьи KE имели и более широкие проблемы, включающие грамматику, язык и более низкий, чем у здоровых членов семьи, уровень IQ. Считалось, что нарушение конкретно связано с языком, а не с более общими когнитивными нарушениями, поскольку языковые проблемы наблюдались у членов семьи с диспраксией, даже при нормальном уровне IQ. Сканирование мозга показало, что подверженные болезни члены семьи KE имели аномалии в разных моторных структурах, включая двигательную кору, мозжечок и полосатое тело (хвостатое ядро и скорлупу), в отличие от остальных представителей (рис. 20.5, *б*).

Что известно о генетике, лежащей в основе этого поразительного семейного языкового расстройства? Прежде всего, следует отметить, что в отличие от ранее наблюдавшихся наследственных языковых расстройств, которые, как представляется, были связаны с несколькими генами, картина наследования, наблюдаемая в семействе KE, соответствовала мутации одного гена. Этот ген, по-видимому, влияет на развитие двигательной коры, мозжечка и полосатого тела, а также вызывает определенные нарушения в контроле мышц нижней части лица. Обнаружению преступного гена способствовало знакомство с мальчиком, не состоящим в родстве с семьей KE, известным как CS, со сходным языковым расстройством. В конечном итоге, объединив имеющиеся данные об CS и семье KE, удалось найти мутировавший ген, который кодировал фактор транскрипции, ответственный за включение и выключение других генов, он был идентифицирован как *FOXP2*. Было бы некорректно называть *FOXP2* геном языка, но он, по-видимому, является одним из важных генов, участвующих в языке.

От двух наших родителей все мы имеем две копии гена *FOXP2*, но мутации в одном из них достаточно, чтобы приобрести тяжелое языковое нарушение. Поразительно, что изменение в одном гене может повлиять на такое сложное поведение, как речь. Следует, однако, отметить, что благодаря его действию в качестве фактора транскрипции ген *FOXP2* способен влиять на сотни других генов, которые могут быть задействованы в языке.

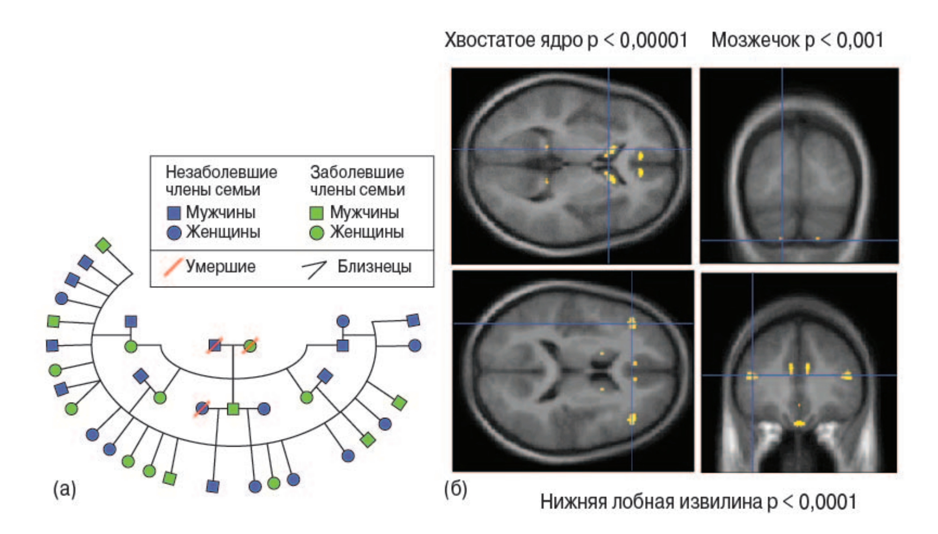


Рис. 20.5. **Мутации FOXP2 в семье KE.** (а) Наследование языковых нарушений в трех поколениях семьи KE. (б) У пострадавших членов семьи KE было обнаружено уменьшение серого вещества в хвостатом ядре (верхний левый рисунок), мозжечке (верхний правый рисунок) и зоне Брока в лобной доле (внизу). (*Источники:* фрагмент (а) адаптирован из [*Watkins* et al., 2002]; фрагмент (б) адаптирован из [*Vargha-Khadem* et al., 2005])

Аналоги *FOXP2* встречаются у многих животных. Следует отметить, что у певчих птиц с большими вокальными способностями *FOXP2* сильно выражен в областях мозга, участвующих в обучении пению. Важный вопрос состоит в том, что есть особого в человеке, что предположительно лежит в основе наших обширных языковых способностей, сравнительно со способностями отличных от людей приматов. Только две аминокислоты отличают человеческую форму белка *FOXP2* от формы белка шимпанзе, гориллы и макаки-резус. Эволюционные пути, ведущие к человеку и шимпанзе, разошлись примерно шесть миллионов лет назад, но было подсчитано, что мутации, дифференцировавшие гены *FOXP2* человека и отличных от человека приматов, произошли около 200 000 лет назад. Захватывающее предположение заключается в том, что небольшая и относительно недав-

няя мутация в гене *FOXP2* поставила людей на путь, ведущий к развитию языка, который был необходим для развития более высокой когнитивной функции и человеческой культуры.

Генетические факторы специфического расстройства речи и дислексии

После изучения семьи KE и установления того факта, что ген *FOXP2* задействован в вербальной диспраксии, были обнаружены другие лица, не связанные с семейством KE, которые имели различные мутации *FOXP2*. Их нарушения речи соответствовали идее о том, что мутация только в одном гене *FOXP2* может нарушить нормальное развитие речи. Субъекты с поражением также демонстрировали другие проблемы с грамматикой и когнитивной функцией, но было неясно, являются они отдельными нарушениями или как-то связаны с вербальной диспраксией.

В результате открытия *FOXP2* было идентифицировано растущее число генов, потенциально связанных с общими языковыми нарушениями. Например, **специфическое расстройство речи (СРР)** встречается примерно у 7% всех 6-летних детей в США. Это нарушение проявляется задержкой развития, связанной с овладением языком, которая может сохраняться и во взрослой жизни и которая не связана с нарушением слуха или более общим отставанием в развитии. Эти дети имеют трудности с изучением и использованием слов, особенно глаголов. Поскольку более 50% детей с СРР имеют родителя или родных сестер и братьев с таким нарушением, по всей видимости, оно имеет сильную генетическую составляющую.

Генетические исследования детей с СРР выявили несколько генов, которые могут быть задействованы. Чаще всего, помимо *FOXP2*, упоминаются гены *CNTNAP2* и *KIAA0319*. Но более интересными, чем длинные акронимы этих генов, являются их функции. *CNTNAP2* кодирует белок нейрексин; он относится к белкам предсинаптической стороны синапсов, которые служат для удержания вместе предсинаптических и постсинаптических элементов. Нейраксин *CNTNAP2* играет важную роль в развитии мозга; по всей видимости, он участвует в правильном размещении калиевых каналов при развитии нейронов. *KIAA0319* считается крайне важным для миграции нейронов в процессе развития новой коры, а также для нормального функционирования взрослых нейронов. Нам еще не известны конкретные нейронные аномалии, которые стоят за СРР, но подозреваемые в этом гены сосредоточили внимание на ключевых аспектах миграции нейронов и их развития.

Другим распространенным нарушением, связанным с языком, является **дислексия,** которая включает в себя проблемы с обучением чтению, несмотря на нормальный интеллект и развитие. Согласно оценкам, дислексия встречается у 5–10% всех людей и немного чаще у мужчин, чем у женщин.

Как представляется, расстройство имеет сильную генетическую основу, так как у детей вероятность его появления составляет примерно 30%, если их родители страдают дислексией, и примерно 30–50%, если данное нарушение имеется у их братьев и сестер. *KIAA0319* является одним из генов, часто ассоциируемых со специфическими нарушениями речи. Что интересно, дислексия довольно часто встречается у лиц с СРР. Коморбидность расстройств составляет около 40–50%, указывая на то, что они могут иметь сходные причины или являться различными проявлениями одного и того же нарушения. Подобно СРР, дислексия, по всей видимости, включает отклонения от нормальной модели развития новой коры.

ОТКРЫТИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ЯЗЫКОВЫХ ЗОН В МОЗГЕ

Как и со многими другими областями нейронауки, только в прошлом столетии мы пришли к пониманию четкой связи между языком и мозгом. Б*о*льшая часть того, что мы знаем о важности определенных областей мозга, была получена из исследований афазии. **Афазия** – это частичная или полная утрата языковых способностей, возникшая после повреждения головного мозга, часто без потери когнитивных способностей или способности двигать используемыми для речи мышцами.

Во времена греческой и римской империй общепринятым было мнение, что язык управляет речью, и что нарушения речи возникают в языке, а не в мозге. Если травма головы приводила к потере речи, лечение включало специальные полоскания или массаж языка. К XVI веку было замечено, что человек может страдать от нарушения речи без паралича языка. Однако, несмотря на этот шаг вперед, лечение по-прежнему включало такие процедуры, как разрезание языка, кровопускание и применение пиявок.

Около 1770 г. Иоганн Геснер опубликовал теорию афазии, описав ее как неспособность ассоциировать изображения или абстрактные идеи с выражающими их словесными символами. Он объяснил эту потерю повреждением мозга, вызванным болезнью. Определение Геснера основывалось на важном наблюдении, что когнитивные способности при афазии могут оставаться нетронутыми, но утрачиваются некоторые функции, специфичные для словесного выражения. Несмотря на то что Франц Йозеф Галль и более поздние френологи неправильно связывали форму черепа с функциями мозга (см. главу 1 в томе 1), они также сделали важное наблюдение касательно афазии. Они подтвердили, что случаи поражения головного мозга, в которых утрачивается речь, но сохраняются другие умственные способности, локализованы в определенных областях, используемых для речи.

В 1825 г. на основании изучения многих случаев французский врач Жан-Батист Буйо предположил, что речь специфически контролируется лобными долями. Но потребовалось еще четыре десятилетия, прежде чем эта идея стала общепризнанной. В 1861 г. Симон Александр Эрнест Обертин, приемный сын Буйо, описал случай человека, который прострелил лобную кость черепа при неудачной попытке самоубийства. При лечении этого человека Обертин обнаружил, что, если шпатель был прижат к обнаженной лобной доле, когда человек говорил, его речь сразу останавливалась и не возобновлялась, пока давление не было ослаблено. Он предположил, что давление на мозг мешало нормальной функции участка коры в лобной доле.

Зоны Брока и Вернике

В том же 1861 г. у французского невролога Поля Брока был пациент, который почти полностью не мог говорить (человека назвали Тан, потому что "тан" был единственным звуком, который он мог произносить). Пациент умер вскоре после того, как Брока встретил его, и после его смерти Брока обнаружил, что у него было поражение в лобных долях. Возможно, из-за изменения в научном климате исследование Брока привлекло общественное мнение к идее, что существует языковой центр в мозге. В 1863 г. Брока опубликовал статью, описывающую восемь случаев, в которых речь была нарушена из-за повреждения лобной доли левого полушария. Дополнительные аналогичные случаи, а также сообщения о том, что речь не была нарушена из-за поражения правого полушария, привели Брока в 1864 г. к предложению, что проявление речи контролируется только одним полушарием, почти всегда левым. Эта идея поддерживается результатами **процедуры Вада,** в которой одно полушарие мозга анестезируется. В большинстве случаев анестезия именно левого, а не правого полушария приводит к нарушению речи. В 1990-х гг. функциональная визуализация мозга начала заменять процедуру Вада для оценки доминирующего полушария в языке, и выводы были те же самые (врезка 20.2).

Если одно полушарие более активно участвует в решении конкретной задачи, его считают *доминантным.* Область в доминантной левой лобной доле, которую Брока идентифицировал как решающую для произношения речи, стала называться **зоной Брока** (рис. 20.6). Работа Брока стала первой четкой демонстрацией того, что функции мозга могут быть анатомически локализованы.

В 1874 г. немецкий нейролог Карл Вернике сообщил, что поражение области левого полушария, отличной от области Брока, также нарушает нормальную речь. Расположенная на верхней поверхности височной доли, между слуховой корой и угловой извилиной, эта зона сейчас общеприня-



Врезка 20.2. **Это интересно**

Анализ языкового доминирования полушарий мозга

Первые отчеты о том, что одно из полушарий мозга является доминирующим в языке, были получены в результате изучения пациентов с повреждениями мозга. Простая процедура, называемая *процедурой Вада,* разработанная японско-канадским неврологом Юном Вада, была использована для изучения функции одного полушария головного мозга у людей без повреждения мозга. Быстродействующий барбитурат, например амилат натрия, вводится в сонную артерию с одной стороны шеи (рис. А). Препарат переносится через кровоток исключительно в полушарие, соответствующее стороне введения, где действует как анестетик в течение примерно десяти минут. Эффекты от инъекции внезапны и серьезны. В течение нескольких секунд конечности на стороне тела, противоположной стороне инъекции, парализуются вместе с потерей соматических ощущений.

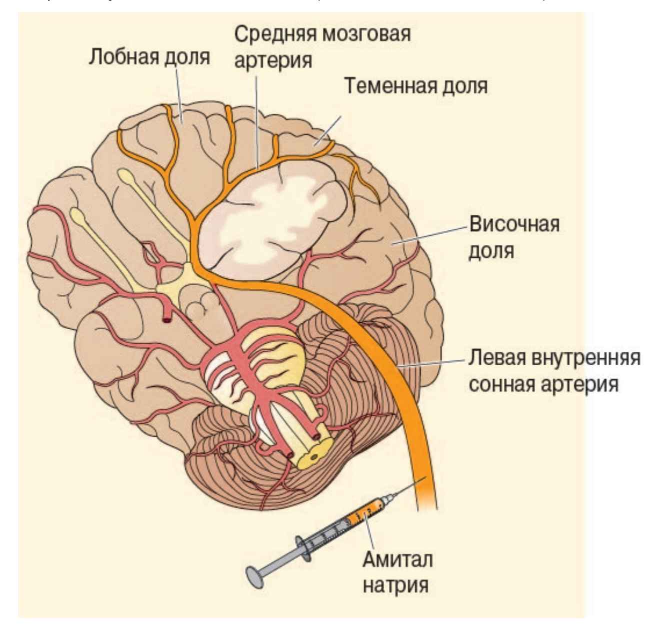


Рис. А

Попросив пациента ответить на вопросы, можно оценить его или ее способность говорить. Если инъектированное полушарие является доминирующим в языке, во время действия анестезии способность говорить у пациента будет полностью отсутствовать. Если инъектированное полушарие не является доминирующим, человек может продолжать говорить на протяжении всей процедуры.

Таблица А показывает, что у 96% правшей и 70% левшей, левое полушарие является доминирующим в языке. Из-за того что 90% всех людей являются правшами, это означает, что левое полушарие является доминирующим в языке у примерно 93% людей. Несмотря на то что небольшое, но значимое число людей,

не обладающих выраженным предпочтением, имеет доминантным правое полушарие, только у леворуких наблюдается двустороннее представление речи. Это выявляется с помощью процедуры Вада, когда инъекция в любое из полушарий оказывает лишь отдельные парализующие эффекты на речь, хотя специфика нарушений для двух полушарий может различаться.

Таблица А. Контроль полушарий головного мозга за языком в зависимости от доминирующей руки

Доминирующая рука	Число случаев	Представление речи (%)		
		Левое	Двустороннее	Правое
Правая	140	96	0	4
Левая	122	70	15	15

Источник: [*Rasmussen* and *Milner*, 1977, tab. 1]

Совсем недавно для оценки доминирования полушарий в языке была использована фМРТ. Поскольку фМРТ не является инвазивной и не ограничена короткой продолжительностью анестезирующего действия амитала натрия, она обладает преимуществом перед процедурой Вада. Изображения головного мозга, показанные на рис. Б, были получены, когда субъекту было дано задание выбрать синоним к слову из четырех предложенных вариантов. Сканирование мозга показало, что лобные и теменные области активизировались исключительно в левом полушарии, которое, следовательно, является доминирующим для языка у этого человека. (Обратите внимание, что согласно изображениям фМРТ левое полушарие показано с правой стороны рисунка.)

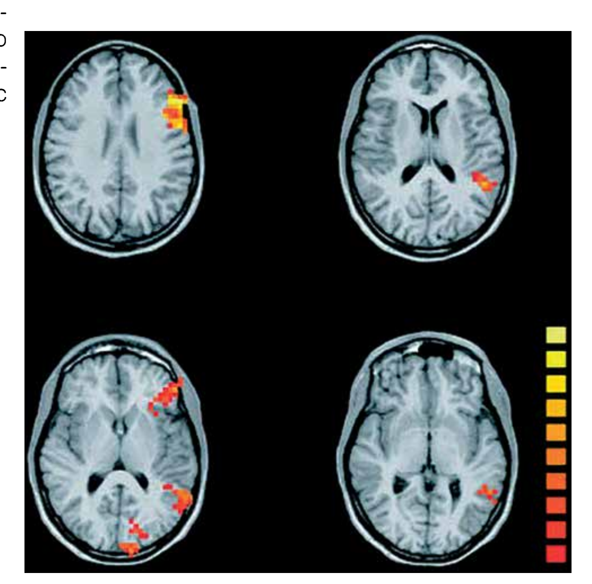


Рис. Б. (*Источник:* [*Spreer* et al., 2002, fig. 4])

то называется **зоной Вернике** (рис. 20.6). Афазия, замеченный Вернике, отличается от афазии, которая связана с повреждением в области Брока. Установив, что существуют две языковые зоны в левом полушарии, Вернике и другие ученые приступили к построению карт языковой обработки в мозге. Была выдвинута гипотеза о взаимосвязи между слуховой корой, зоной Вернике, зоной Брока и мышцами, необходимыми для речи, а различные типы языковых нарушений были связаны с повреждениями в разных частях этой системы.

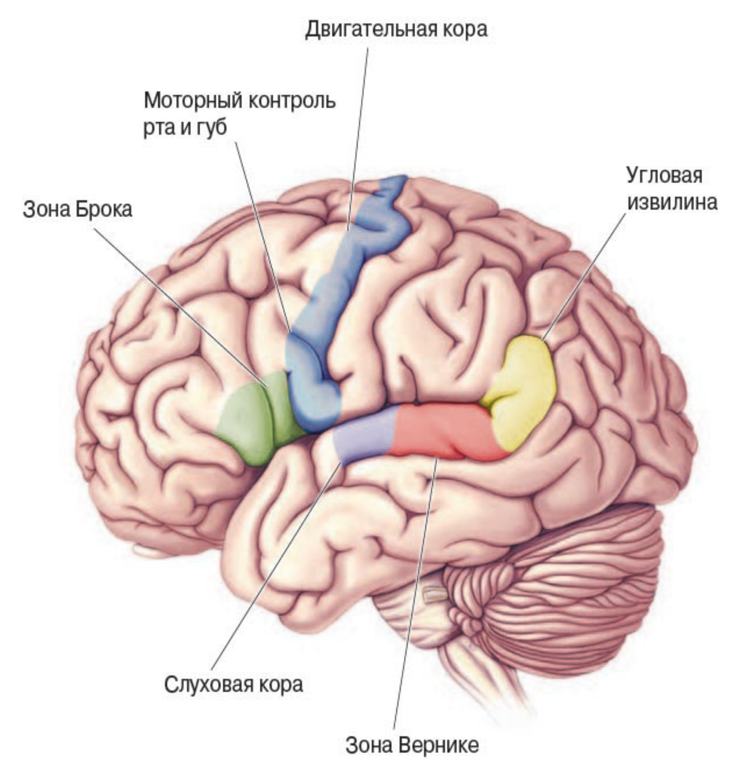


Рис. 20.6. **Основные компоненты языковой системы в левом полушарии.** В лобной доле зона Брока расположена рядом с зоной, которая контролирует рот и губы в двигательной коре. Зона Вернике на верхней поверхности височной доли расположена между слуховой корой и угловой извилиной

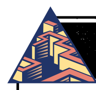
Хотя термины *зона Брока* и *зона Вернике* все еще широко распространены, границы этих участков не четко определены и, как выяснилось, довольно изменчивы от человека к человеку. Мы также увидим, что каждая область может быть задействована в нескольких языковых функциях, хотя эти более поздние результаты будут иметь смысл только после того, как мы рассмотрим афазии, вызванные повреждениями в зонах Брока и Вернике.

ВЗГЛЯДЫ НА ЯЗЫК, ИСХОДЯ ИЗ ИЗУЧЕНИЯ АФАЗИИ

Как и в исследованиях Брока и Вернике, старейшая методика изучения взаимоотношений между языком и мозгом основана на соотношении функциональных нарушений с поражениями в определенных областях мозга. Возникновение различных типов афазии, как показано в табл. 20.1, говорит о том, что язык обрабатывается на нескольких этапах в разных участках мозга. Изучая языковые нарушения, ставшие результатом повреждений различных участков мозга, Нина Дронкерс из Калифорнийского университета в Дэвисе, обнаружила большую часть нейронных механизмов, лежащих в основе языка (врезка 20.3).

Таблица 20.1. Характеристики типов афазии

Типы афазии	Место повреждения в мозге	Понимание	Речь	Нарушение повторения	Парафазные ошибки
Брока	Ассоциативная моторная кора лобных долей	Хорошее	Не беглая, с грамматическими ошибками	Есть	Есть
Вернике	Задняя височная доля	Слабое	Беглая, без грамматических ошибок, бессмысленная	Есть	Есть
Проводниковая	Дугообразный пучок	Хорошее	Беглая, без грамматических ошибок	Есть	Есть
Глобальная	Области височной и лобной долей	Слабое	Очень слабая	Есть	—
Транскортикальная моторная	Лобная доля перед зоной Брока	Хорошее	Не беглая, без грамматики	Нет	Есть
Транскортикальная сенсорная	Кора рядом с соединением височной, теменной и затылочной долей	Слабое	Беглая, без грамматических ошибок, бессмысленная	Нет	Есть
Аномическая	Нижняя височная доля	Хорошее	Беглая, без грамматических ошибок	Нет	—



Врезка 20.3. Дорогой открытий



Открытие языковых зон в мозге

Нина Дронкерс

Моя страсть к клинической нейронауке началась однажды на занятии в Калифорнийском университете в Беркли, когда я размышляла о предстоящем выпуске и о том, чем заняться в жизни после колледжа. Мой преподаватель показал мне видео, в котором человек не мог прочитать рукописное сообщение. Парадокс состоял в том, что этот человек только что сам написал это сообщение! Подобные случаи языковых нарушений после травм головного мозга спровоцировали мой интерес к тому, каким образом мозг обрабатывает язык, и продолжали увлекать меня в течение последующих 30 лет.

Работая с людьми, перенесшими черепно-мозговые травмы, я получила уникальную возможность оценить отношения между пораженными областями мозга (изображения которых были получены с помощью сканирования мозга) и речевыми и языковыми проблемами (афазиями), появившимися вследствие травмы. Первое, что поразило меня в работе с людьми, у которых была афазия, это то, что классические отношения между синдромами афазии и повреждениями определенных языковых областей не всегда были такими, какие я знала. Я видела пациентов с афазией Брока, у которых не обязательно были повреждения в зоне Брока, и тех, у кого были повреждения зоны Брока, но не всегда была афазия Брока. Такое же несоответствие наблюдалось и для других синдромов афазии. Вскоре мы с коллегами поняли, что некоторые из них могут быть "локализованы", но для этого необходимо перейти от целого синдрома к более мелким компонентам речи и языковой системы. Такое нарушение, как координация сложных артикуляторных движений, может быть связано с поражениями в небольшой части островка, проблемы с дословным повторением низкочастотных предложений наблюдались после травмы задней верхней височной извилины, а сложности с распознаванием синтаксической структуры предложения, могли быть связаны с поражениями в передней верхней височной извилине. Мы обнаружили, что волоконные пути в мозге также играют важную роль в производстве и понимании языка. Например, разрушение дугообразного пучка может привести к серьезному расстройству производства речи. Стало ясно, что, хотя определенные одиночные мозговые структуры могут играть определенную роль в речи или языковой функции, синдромы афазии вызваны травмой больших участков тканей головного мозга, а также волоконных путей, которые их соединяют. В нормальном мозге все эти структуры работают вместе в сложной сети, помогающей поддерживать исключительные языковые функции, которые все мы принимаем как должное.

Особо захватывающий момент моей жизни случился во Франции, в Париже, где у меня была исключительная возможность изучать мозг первых двух пациентов Поля Брока. Это были случаи афазии, которые он исследовал в 1861 г. как хирург, те нарушения, которые побудили Брока поверить, что нижняя часть лобной доли была важна для разговорной речи. Поскольку о зоне Брока было очень много написано особенно с развитием функциональной нейровизуализации с использованием ПЭТ и фМРТ в когнитивной нейронауке, явно было необходимо

пересмотреть эти случаи и узнать, какие анатомические области на самом деле были затронуты в этих исторических мозгах. К счастью, эти мозги не были расчленены или выброшены, и мне с моей коллегой Одиль Плейсан очень повезло, поскольку мы имели возможность более внимательно их изучить. Мы сразу увидели, что область, которую мы сейчас называем зоной Брока, была лишь частично задействована в этих двух случаях. Нам было интересно узнать, насколько глубоко распространены повреждения, и с помощью экспертизы двух нейрорадиологов, Мари-Терезы Иба-Жизен и Эмануэля Кабаниса, мы действительно смогли отсканировать эти два важных мозга в МРТ-сканере и получить изображения высокого разрешения с высокой детализацией.

То, что нас поразило, так это степень участия других областей головного мозга, особенно островка и волоконных путей, которые проходят через весь мозг. Случай г-на Леборна, или "Тана", первый и самый известный случай Брока, показал широкое участие островка и только частично того, что мы теперь называем зоной Брока. Кроме того, основные пучки волокон, в том числе дугообразные и верхние продольные пучки, которые проходят между передней и задней частями мозга, были полностью уничтожены. Второй пациент Брока, г-н Лелонг, имел атрофию в островке, но, когда сканер продвинулся в более глубокие части мозга, мы увидели несколько небольших поражений опять же в дугообразных и верхних продольных пучках. Этого никто никогда не видел раньше, и мы были очень взволнованы, увидев эту картину, разворачивающуюся перед нашими глазами. Таким образом, мы наблюдали то, что повреждения, вызвавшие афазию в этих двух случаях, были более обширными, чем это считалось ранее, но, по сути, соответствовали тому, что мы видим в наших настоящих случаях тяжелой афазии Брока.

Как нейроученый, я ощутила огромное воодушевление, поскольку могла работать с людьми с афазией, которые позволили так много узнать об этой замечательной части тела. Во многих случаях мозг остается открытой книгой, и многое еще предстоит узнать о его функциях, механизмах и потенциале. Следующее поколение нейроученых должно внести еще больший вклад в наше знание о мозге и обязательно испытать тот же восторг открытий, что и их предшественники.

Афазия Брока

Синдром, называемый **афазией Брока**, также известен как *моторная афазия*, потому что человек имеет трудности с разговорной речью, несмотря на понимание слышимой или читаемой речи. Типичным является случай Дэвида Форда. Форд был радиооператором береговой охраны, когда в возрасте 39 лет перенес инсульт. Его разум не повредился, но он плохо контролировал свои правые руку и ногу (это говорит о том, что было задето его левое полушарие). Его речь также была аномальной, что иллюстрирует его диалог с психологом Ховардом Гарднером:

"Перед поступлением в больницу я спросил мистера Форда о его работе.

– Я сиг... нет... человек... ну, хорошо... снова...

Эти слова произносились медленно и с большим трудом. Звуки не были четко сформулированы; каждый слог произносился резко, взрывными, гортанными звуками. Привыкнув к этому, его было можно понять, но сначала я столкнулся со значительными трудностями.

– Позвольте мне помочь, – вмешался я, – вы работали в сигнальной...

– Сигнальной будке... правильно, – Форд триумфально закончил мою фразу.

– Вы были в береговой охране?

– Нет, э-э, да, да... корабль... Массачу...сетс... Береговая охрана... много лет.

Он дважды поднял свои руки, показывая число “19”.

– Не могли бы вы рассказать мне, мистер Форд, что вы делали в больнице?

– Да, конечно. Я идти, э-э, хм, П.Т. девять час... речь... два раза... читать... пи... хать, э-э, нать, э-э, писать... занимаюсь... выходит лучше.

– А вы ездили домой на выходные?

– Почему да... в четверг, э-э, э-э, э-э, нет, э-э, пятницу... Бар-ба-ра... жена... и, о, водил машину... нагистраль... понимаешь... отдыхал и телевизор.

–Вы понимаете все, что говорят по телевизору?

– О да, да... все... ну, почти, – Форд слабо улыбнулся”.

(*Источник:* [*Gardner*, 1974, pp. 60-61].)

Люди с афазией Брока испытывают трудности, произнося любые слова, часто останавливаются для поиска правильного слова. Невозможность подобрать слова называется **аномией** (буквально означает “отсутствие имени”). Любопытно, что существуют некоторые “заученные” вещи, которые люди с афазией Брока могут назвать без особых колебаний, такие как дни недели и Американская клятва верности. Отличительной чертой афазии Брока является телеграфный стиль речи, в котором используются главным образом *содержательные слова* (существительные, глаголы и прилагательные, придающие конкретное содержание предложению). Например, когда г-на Форда спросили о том, служит ли он в береговой охране, его ответ содержал слова “корабль”, “Массачусетс”, “береговая охрана” и “много лет” и немного еще. Многие *функциональные слова* (связки, местоимения и союзы, соединяющие части предложения грамматически) были пропущены (там отсутствовали слова “если”, “и” или “но”). Кроме того,

глаголы часто были не сопряжены. Говоря жаргоном терминов афазии, неспособность грамматически правильно построить предложение называется *аграмматизмом*. Существует несколько странных нюансов аграмматических тенденций в афазии Брока. Например, Форд мог читать и использовать слова "месть" и "ил", но имел трудности с более распространенными словами "есть" и "или". Эта проблема связана не со звучанием слова, а с тем, является оно существительным или нет. Аналогичным образом люди с афазией Брока имеют трудности с повторением того, что им говорят, хотя они, как правило, лучше справляются со знакомыми существительными, такими как "книга" и "нос". Иногда они неправильно заменяют звуки или слова (Форд сказал "нагистраль" вместо "магистраль"); это называется *парафазными ошибками*.

За исключением трудностей с речью, понимание в целом при афазии Брока остается хорошим. В вышеприведенном диалоге Форд, казалось, понимал задаваемые ему вопросы, и, как он сам сказал, по большей части понимал то, что говорили по телевизору. В исследовании Гарднера Форд мог ответить на такие простые вопросы, как "Плывет ли камень по воде?" Однако более сложные вопросы показали, что у него отсутствовала нормальная способность полного понимания. Если ему говорили: "Лев был убит тигром; какое животное умерло?" или "Положите чашку поверх вилки и нож внутрь чашки", у него возникали трудности с пониманием. Вероятно, это было связано с тем, что у него в целом были проблемы с пассивным залогом — "был убит" — в первом случае, и с функциональным словом "поверх" во втором случае.

Поскольку наиболее очевидная трудность состоит в производстве речи, афазия считается языковым расстройством, локализованным на моторном конце языковой системы. Речь понимается, но не так легко производится. Хотя люди с афазией Брока действительно хуже разговаривают, в сравнении с людьми, страдающими другими типами афазии, несколько признаков свидетельствуют о том, что этот синдром проявляет себя и в другом. Как мы подчеркивали ранее, в целом понимание остается хорошим, но дефицит понимания может обнаруживаться в хитрых вопросах. Также простые двигательные нарушения не могут объяснить способность говорить "месть" и неспособность говорить "есть". Наконец, иногда у пациентов наблюдается выраженная аномия, говорящая о том, что у них есть проблемы с "нахождением" слов так же, как и с произнесением соответствующих звуков.

Вернике предположил, что область, поврежденная при афазии Брока, содержит воспоминания о последовательностях мелких двигательных команд, необходимых для произношения звуков в словах. Поскольку зона Брока находится близко к части моторной коры, которая контролирует рот и губы, эта идея подкупает своей логичностью. Некоторые до сих пор

придерживаются теории Вернике, но есть и другие точки зрения на проблему. Например, отличающая людей с афазией Брока неспособность использовать содержательные и функциональные слова говорит о том, что зона Брока и близлежащая двигательная кора могут быть специфически задействованы в создании из слов грамматических предложений. Это может объяснить то, почему г-н Форд мог произносить звуки в словах "месть" и "ил", когда они представляли собой содержательные слова, но не мог в словах "есть" и "или", когда они представляли собой функциональные слова.

Афазия Вернике

Когда Вернике указал на то, что поражения в верхней височной доле могут привести к афазии, наблюдаемый им синдром полностью отличался от афазии Брока. На самом деле Вернике предположил существование двух основных типов афазии. В афазии Брока нарушается речь, но сохраняется относительно нормальное понимание. В **афазии Вернике** речь интактна, но затрудняется понимание (хотя эти описания слишком упрощенные, они полезны для запоминания этих синдромов).

Рассмотрим случай с Филиппом Горганом, другим пациентом, исследованным Гарднером.

"– Что привело вас в больницу? – спросил я у 72-летнего мясника на пенсии через четвертой недели после его поступления в больницу.

– Парень, я вспотел, я ужасно нервничаю, понимаешь, время от времени я догоняю, я не могу упоминать тарррипуа, месяц назад, совсем немного, у меня многое получалось, я много навязываю, а, с другой стороны, если ты понимаешь, о чем я, мне придется бегать, присматривать за всем, треблить и все такое.

Несколько раз я пытался вмешаться, но не смог остановить непрерывный, настойчивый и быстрый поток его речи. Наконец, я поднял руку, положил ее на плечо Горгана и смог получить минутный перерыв.

– Спасибо, мистер Горган. Я хотел бы задать вам несколько…

– О, конечно, продолжай, любому старику ясно, что хочешь. Если б я только мог, я бы да. О, я, неверное, неправильно использую это выражение, но все эти парикмахеры, они везде останавливают вас, это происходит постоянно, если вы понимаете, о чем я, это связано, и связано с репуке… репукерацией, ну, мы старались изо всех сил, мы делали, что могли, хотя раньше то же самое было с кроватями".

(*Источник:* [*Gardner*, 1974, pp. 67-68].)

Ясно, что речь г-на Горгана полностью отличается от речи г-на Форда. Речь Горгана свободна, и у него нет проблем с использованием ни функциональных, ни содержательных слов. Если вы не понимаете английский язык, то, вероятно, его речь будет казаться вам нормальной из-за ее беглости. Тем не менее содержание не несет никакого смысла. Это странная смесь ясной и бессмысленной речи. Наряду с гораздо б*о*льшим, по сравнению с афазией Брока, речевым выходом, пациенты, страдающие афазией Вернике, делают и гораздо больше парафазных ошибок. Горган иногда использовал правильные звуки, но в неправильной последовательности, например "плик" вместо "клип". Иногда он путал правильные звуки или слова, как, например, в другом разговоре, когда назвал салфетку "сафлеткой, суфлешкой, заметкой, салфеткой". Интересно, что иногда он использовал неправильное слово, но принадлежащее к той же категории, что и правильное, например, "колено" вместо "локтя".

Из-за потока непонятных слов трудно с помощью оценки одной лишь речи оценить, понимают ли страдающие афазией Вернике то, что слышат или читают. На самом деле одна из интригующих вещей, касающаяся афазии Вернике, заключается в том, что пациенты часто кажутся безразличными к звукам собственной речи и речи других, хотя они, вероятно, и не понимают этого. Понимание обычно оценивается, когда пациента просят ответить невербальным путем. Например, пациента могут попросить поставить объект А поверх объекта Б. Вопросы и команды такого рода быстро ведут к заключению, что люди с амнезией Вернике не понимают большинства инструкций. Они совершенно не способны понять те же вопросы, которые понимают люди с афазией Брока. Когда Горгану показывали карточки с написанными на них командами ("Помаши рукой, как будто прощаясь", "Представь, что чистишь зубы"), он часто мог прочитать слова, но никогда не действовал так, будто понимал, что они означают.

Странная речь Горгана отражалась в его письме и способности воспроизводить музыку. Когда Гарднер дал ему карандаш, он взял его и спонтанно написал: "Филипп Горган. Это очень хороший прекрасный день, это хороший день, когда погода уже долгое время в этой части компании, в течение очень долгого времени. Затем мы хотим ехать и ехать, чтобы это могло быть в первый рас..." (с. 71). Аналогично, когда он пел или играл на пианино, отрывки мелодий смешивались в музыкальную какофонию, и у каждой было свое временн*о*е окончание, как и в его речи.

Предполагаемую функцию области Вернике можно определить, исходя из ее расположения на верхней височной извилине вблизи первичной слуховой коры. Область Вернике может играть решающую роль в соотнесении входящих звуков с их значением. Другими словами, эта область специализируется на хранении воспоминаний о звуках, образующих слова. Некоторые

предполагают, что область Вернике является областью высшего порядка для распознавания звуков в той же мере, в которой нижняя височная кора считается высшей областью для визуального распознавания. Нарушение в распознавании звуков объясняет то, почему люди с афазией Вернике плохо понимают речь. Тем не менее в зоне Вернике должно содержаться что-то еще, что могло бы объяснить причудливые речевые паттерны и нарушение понимания. Речь при афазии Вернике позволяет предположить, что зона Брока и система, ответственная за производство речи, работают без контроля за содержанием. Речь сама себя направляет, поворачивая в любом направлении, как автомобиль со спящим водителем за рулем.

Модель языка и афазии Вернике–Гешвинда

Вскоре после наблюдений Вернике относительно того, что стало называться афазией Вернике, он предложил модель языковой обработки мозгом. Позже расширенная Норманом Гешвиндом в Бостонском университете эта модель стала известна как **модель Вернике–Гешвинда**. Главными анатомическими элементами системы являются зоны Брока, Вернике, *дугообразный пучок* (пучок аксонов, соединяющих эти две области коры) и *угловая извилина*. Модель также включает сенсорные и моторные зоны, участвующие в восприятии и производстве языка. Чтобы понять, как работает модель, мы рассмотрим решение двух задач.

Первой задачей является повторение устной речи (рис. 20.7). Когда входящие звуки речи достигают уха, слуховая система обрабатывает их, и нейронные сигналы в конечном итоге достигают слуховой коры. Согласно модели звуки не будут пониматься как содержательные слова, пока не будут обработаны в зоне Вернике. Чтобы человек мог повторять слова, сигналы, из которых они состоят, передаются в зону Брока из зоны Вернике через дугообразный пучок. В зоне Брока слова преобразуются в коды мышечных движений, необходимых для речи. Выходящий сигнал из зоны Брока посылается в близлежащие двигательные корковые области, ответственные за движение губ, языка, гортани и т. д.

Вторая задача, которую мы рассмотрим, — это чтение вслух написанного текста (рис. 20.8). В этом случае входящая информация обрабатывается зрительной системой в полосатой коре и зрительных корковых зонах более высокого порядка. Затем визуальные сигналы передаются в угловую извилину, находящуюся на стыке затылочной, теменной и височной долей. Предполагается, что в коре угловой извилины происходит преобразование, так что выходящий сигнал вызывает ту же модель деятельности в области Вернике, как будто слова были устными, а не написанными. С этого момента обработка проделывает ту же самую прогрессию, что и в первом примере: из зоны Вернике в зону Брока и в двигательную кору.

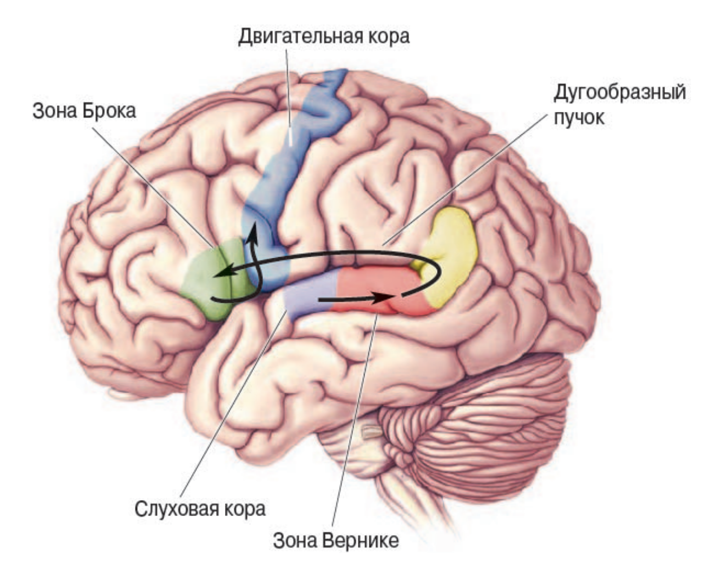


Рис. 20.7. **Пути, которые согласно модели Вернике–Гешвинда участвуют в повторении устной речи**

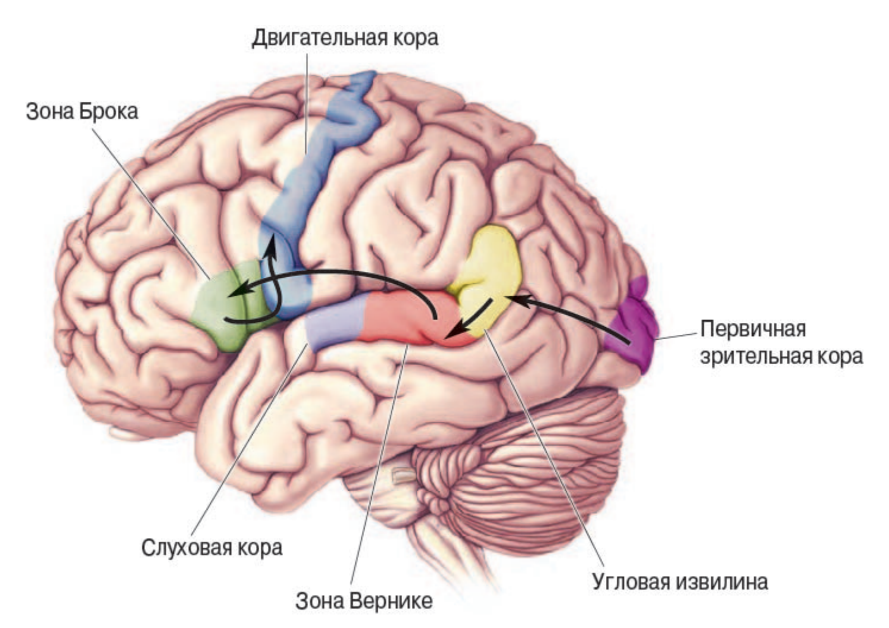


Рис. 20.8. **Пути, которые согласно модели Вернике–Гешвинда участвуют в произношении вслух написанных слов**

Эта модель предлагает простые объяснения ключевым элементам как афазии Брока, так и афазии Вернике. Поражение в зоне Брока серьезно препятствует производству речи, потому что нужные сигналы больше не могут быть отправлены в двигательную кору. С другой стороны, понимание остается относительно неповрежденным, потому что зона Вернике не затронута. Поражение в зоне Вернике создает большие проблемы с пониманием, потому что она является областью преобразования звуков в слова. Возможность говорить не затронута, потому что зона Брока все еще способна двигать мышцами, необходимыми для речи.

Тем не менее модель Вернике–Гешвинда содержит несколько ошибок и чрезмерных упрощений. Например, прочитанные слова не нужно преобразовывать в псевдослуховую реакцию, как предлагает описанная ранее модель для чтения. Фактически визуальная информация может достичь зоны Брока напрямую из зрительной коры, не делая остановку в угловой извилине. Одной из опасностей, присущих любой модели, является преувеличение роли конкретной кортикальной области в определенной функции. Было обнаружено, что степень поражения в афазиях Брока и Вернике зависит от того, какое количество коры повреждено за пределами зон Брока и Вернике. Кроме того, на афазию влияет повреждение подкорковых структур, таких как таламус и хвостатое ядро, которые не включены в эту модель. При хирургическом вмешательстве, когда удаляются части коры, языковые нарушения, полученные вследствие этого, как правило, более легкие, чем после инсульта, который поражает как кортикальные, так и подкорковые структуры.

Другим важным фактором является то, что после инсульта часто происходит существенное восстановление языковой функции, и, как оказывается, иногда другие области коры могут компенсировать утраченное. Как и при многих неврологических синдромах, обычно маленькие дети восстанавливаются очень хорошо, но даже взрослые, в особенности левши, могут демонстрировать хорошее восстановление функции.

Последней проблемой, связанной с моделью Вернике–Гешвинда, является то, что большинство афазий включают нарушение как понимания, так и речи. Г-н Форд с афазией Брока хорошо все понимал, но путался в сложных вопросах. Напротив, г-н Горган с афазией Вернике имел несколько речевых аномалий в дополнение к серьезному дефициту понимания. Поэтому в кортикальной обработке не существует столь острых функциональных различий между областями, как описано в данной модели. Несмотря на ее нестыковки, модель Вернике–Гешвинда по-прежнему используется в терапии из-за ее простоты и относительной актуальности. Во второй половине XX века были разработаны многочисленные другие модели, которые учитывали сложности языка и мозговой обработки, а также недостатки мо-

дели Вернике–Гешвинда. Аналогично параллельным путям, которые были выделены визуальной системой, эти модели включают различное количество параллельных путей с отдельными, но взаимосвязанными функциями (рис. 20.9).

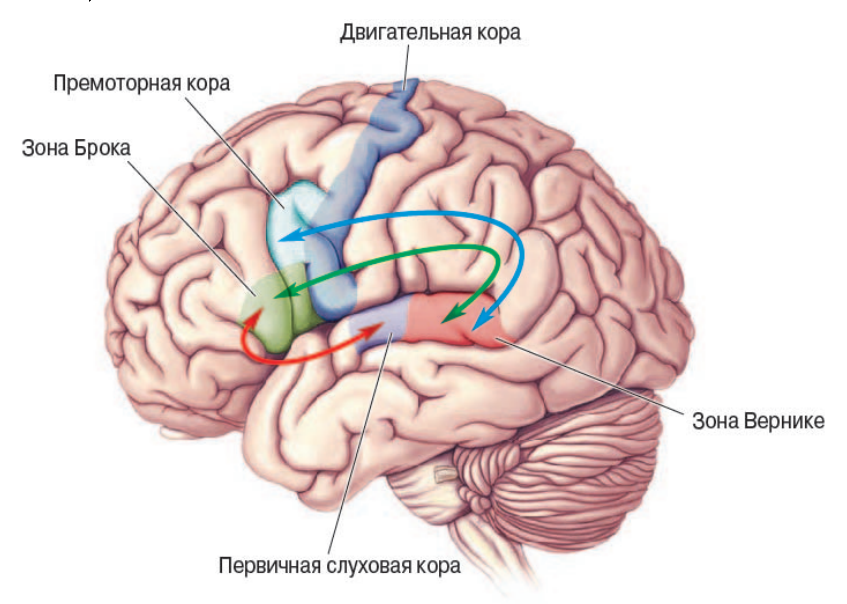


Рис. 20.9. **Параллельные языковые пути.** Современные модели обработки языка выделяют многочисленные потоки обработки, во многом подобные описанным дорсальным и вентральным потокам для зрения. Данная модель включает в себя два дорсальных и один вентральный путь. Обратите внимание на то, что, в отличие от модели Вернике–Гешвинда, язык здесь основывается не на одном потоке, соединяющем зону Вернике с зоной Брока через дугообразный пучок. Один дорсальный путь (синий) соединяет верхнюю височную извилину (зону Вернике и слуховые области) с премоторной корой и участвует в производстве речи и повторении слов. Другой дорсальный путь (зеленый) соединяет верхнюю височную извилину с зоной Брока и, как считается, участвует в обработке сложных синтаксических структур, т.е. в анализе слов, расположенных в соответствии с грамматической системой. Вентральный поток (красный) воспринимает звуки речи и извлекает их значение. (*Источник:* адаптировано из [*Berwick* et al., 2013, fig. 2])

Проводниковая афазия

Ценность любой модели связана не только с ее возможностью учитывать предыдущие наблюдения, но и с ее прогностической способностью. Основываясь на своем наблюдении, что различные формы афазии являются результатом поражения в области лобной доли и высшей височной коре, Вернике предсказал, что новая форма афазии должна быть резуль-

татом поражения, которое разъединяет эти две области мозга, но оставляет их самих нетронутыми. Согласно модели Вернике–Гешвинда к такому исходу может привести поражение в волокнах, образующих дугообразный пучок. В действительности такое поражение разъединения обычно включает повреждение в теменной коре в дополнение к повреждению дугообразного пучка, но зоны Брока и Вернике при этом остаются нетронутыми.

Прогноз Вернике оказался верным: афазия от разъединяющего поражения была продемонстрирована и теперь известна как **проводниковая афазия**. Как предсказывает модель, поскольку зоны Брока и Вернике сохранены, понимание остается хорошим, а речь свободной. Пациенты, как правило, без затруднений способны выражать себя с помощью речи. Поражение, которое главным образом характеризует проводниковую афазию, заключается в трудности повторять слова. В ответ на несколько услышанных слов пациент может попытаться повторить сказанное, но при повторении будет заменять и пропускать слова, а также допускать парафазные ошибки. Лучше всего ему удается повторять существительные и короткие общие выражения, но у него ничего не получится, если произносимые слова являются функциональными или многосложными словами, а также бессмысленными звуками. Интересно, что человек с проводниковой афазией понимает предложения, которые он или она читает вслух, даже если то, что сказано вслух, содержит много парафазных ошибок. Это соответствует идее о том, что понимание сохраняется хорошим, и поражение происходит между зонами, задействованными в понимании и произношении.

Одна из печальных, но увлекательных вещей, касающихся афазии, – это разнообразие синдромов, которые случаются после инсультов. Хотя эти синдромы бросают вызов языковым моделям, каждый из них дает ключ к пониманию языковой обработки. Характеристики нескольких других афазий перечислены в табл. 20.1.

Афазия у двуязычных и глухонемых людей

Случаи афазии у двуязычных и глухонемых людей удивительным образом помогают понять процесс языковой обработки в мозге. Предположим, что человек перед инсультом знал два языка. В случае инсульта произойдет ли афазия в первом или втором языке, или же оба языка пострадают одновременно? Ответ зависит от нескольких факторов, включая порядок, в котором языки изучались, свободу владения каждым языком, и то, как давно они использовались. Последствия инсульта не всегда предсказуемы, но язык, которым мы владеем более свободно, и тот, который выучили раньше в своей жизни, как правило, сохраняется относительно лучше. Если человек выучил два языка в одно и то же время до одинакового уровня, скорее всего, одинаковые поражения произойдут в обоих языках. Если языки

были выучены в разное время жизни, вполне вероятно, что один язык будет поражен больше, чем второй. Подразумевается, что второй язык может использовать популяции нейронов, которые не использовались первым языком, хотя они могут и перекрываться.

Изучение языковых нарушений у глухонемых и/или знающих язык жестов людей допускает, что в мозге существует некоторое универсальное место для обработки языка. Американский язык жестов использует движения рук для выражения идей и эмоций, которые большинство из нас передает в разговорной речи (рис. 20.10). Вероятно, что поражение в левом полушарии у людей, использующих язык жестов, похоже на то, которое встречается в вербальных афазиях. Там существуют случаи, аналогичные афазии Брока, в которых понимание остается хорошим, но способность "говорить" с помощью языка жестов сильно нарушается. Важно отметить, что способность двигать руками не нарушается (т.е. проблема не в двигательном контроле). Скорее, ограничение конкретно связано с использованием движений для языковых выражений.



Рис. 20.10. **Говорящий на американском языке жестов**

Существуют также версии афазии Вернике в языке жестов, при которых пациент показывает жесты свободно, но со многими ошибками и при этом с трудом понимает жесты, показываемые другими. В одном необычном случае слышащий человек, который был ребенком глухонемых родителей, знал как язык жестов, так и вербальный язык. Случившийся с ним инсульт в левом полушарии первоначально привел к глобальной афазии, но со временем его состояние значительно улучшилось. Важным было то, что его вербальный и жестовый языки восстановились вместе, как будто были задействованы перекрывавшиеся области мозга. Но даже в случаях, когда

афазия у людей, использующих язык жестов, аналогична речевой афазии, есть доказательства, что жестовая и речевая афазии могут быть вызваны поражениями в нескольких разных местах левого полушария.

АССИМЕТРИЧНАЯ ЯЗЫКОВАЯ ОБРАБОТКА ДВУМЯ ПОЛУШАРИЯМИ МОЗГА

Мы видели, что повреждение определенных частей мозга приводит к разнообразным афазиям. Как показали ранние труды Брока, обычно язык обрабатывается двумя полушариями головного мозга неодинаково. Некоторые из наиболее ценных и увлекательных открытий об отличиях языковой обработки двумя полушариями были получены из **исследований разделенного мозга,** когда полушария были разделены друг с другом хирургическим путем. Обычно связь между полушариями головного мозга обеспечивается несколькими пучками аксонов, называемыми комиссурами, или спайками. В главе 7 (том 1) указывалось, что крупнейшая из них является большой церебральной спайкой, также называемой **мозолистым телом** (рис. 20.11). Мозолистое тело состоит из около 200 миллионов аксонов, переходящих из одного полушария в другое. Наверняка такой огромный пучок волокон должен иметь большое значение. Просто поразительно, что почти до 1950 г. исследователи не могли продемонстрировать сколь-нибудь важную роль мозолистого тела.

В процедурах разделения мозга череп вскрывается, и аксоны, образующие мозолистое тело, пересекаются (рис. 20.12). Полушария могут сохранять некоторую связь друг с другом посредством ствола мозга или меньших спаек (если они также не разрезаны), но бóльшая часть внутричерепного сообщения утрачивается. В 1950-х гг. Роджер Сперри и его коллеги из Университета Чикаго, а затем коллеги из Калифорнийского технологического института провели серию экспериментов с использованием разделенного мозга у животных, чтобы исследовать функцию мозолистого тела и отделенных полушарий. Группа Сперри подтвердила ранние отчеты о том, что пересечение мозолистого тела у кошки или обезьяны не оказывает заметного влияния на поведение животного. Темперамент не меняется, и координация животного остается нормальной, как и реакция на стимулы и способность к обучению. Однако в умело поставленных экспериментах группа Сперри показала, что животные иногда действовали так, как будто имели два отдельных мозга. Например, во время одного эксперимента левому глазу обезьяны показывали два визуальных стимула – круг и крест, и животное учили выбирать круг. Во время второго эксперимента его учили выбирать крест, когда точно такие же визуальные стимулы были представлены перед ее правым глазом. С двумя открытыми глазами обезьяна (или

человек) неспособна узнать, какой глаз видит стимул, и оказывается, что два полушария обучались в одно и то же время взаимоисключающим вещам — мышлению двумя полушариями.

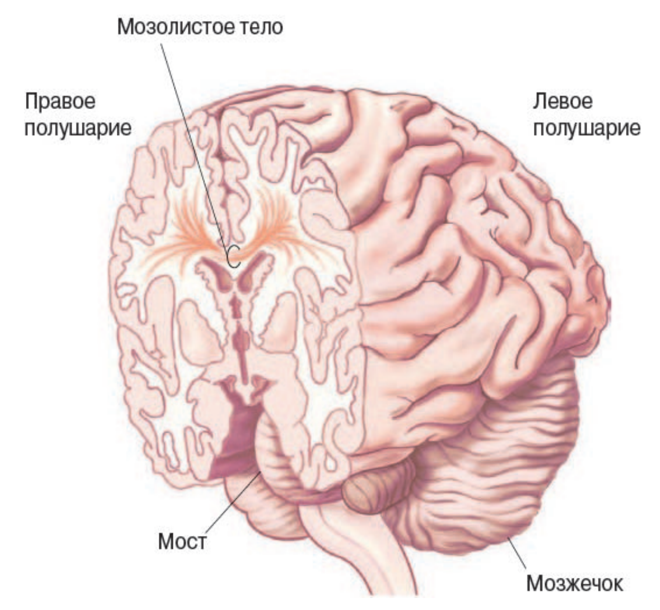


Рис. 20.11. **Мозолистое тело.** Мозолистое тело — самый крупный пучок аксонов, обеспечивающий связь между полушариями головного мозга

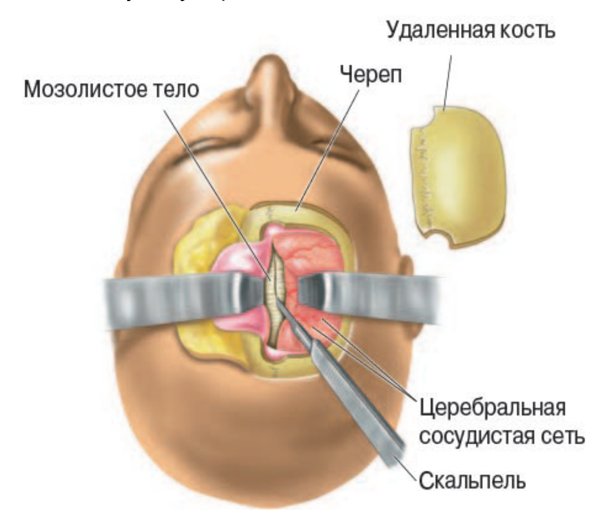


Рис. 20.12. **Операция по разделению мозга у человека.** Чтобы достичь мозолистого тела и разрезать его, удаляется часть черепа, а церебральные полушария раздвигаются

Вы можете задаться вопросом, что произойдет, если оба глаза одновременно видят стимул. Ответ заключается в том, что обезьяна поколеблется, а затем выберет либо крест, либо круг и будет придерживаться этого выбора во всей серии экспериментов, пока ее не переключат на противоположный стимул. Ученые предполагают, что два полушария головного мозга соревнуются, и в каждом отдельном опыте одно из них побеждает.

Языковая обработка у людей с разделенным мозгом

Поскольку обезьяны с разделенным мозгом не демонстрировали каких-либо серьезных нарушений, хирурги почувствовали себя вправе разрезать мозолистое тело и у людей, прибегая к этому как к крайнему средству в лечении некоторых форм тяжелой эпилепсии. Они надеялись предотвратить распространение эпилептической активности из одного полушария в другое. Пересечение 200 миллионов аксонов на том основании, что они не очень важны, может показаться сомнительной затеей, но операции часто помогают восстановить нормальный образ жизни, свободной от припадков. Затем Майкл Газзанига в Нью-Йоркском университете изучил ряд таких людей. Сначала Газзанига работал со Сперри, и его методы были модификацией тех, которые использовались в экспериментах с животными.

Одной из главных методологических черт изучения людей с разделенным мозгом является тщательный контроль того, чтобы представлять зрительные стимулы только одному полушарию головного мозга. Газзанига сделал это, воспользовавшись тем, что только правое полушарие видит объекты слева от точки фиксации, и только левое полушарие видит объекты справа от нее (см. рис. 10.3 в главе 10, том 2), если глаза не могут двигаться, чтобы перенести изображение в ямку (рис. 20.13). Фотографию или слова освещали на долю секунды с помощью похожего на фотоаппарат устройства с затвором. Обратите внимание, что при открытии затвора он представляет стимул не только одному глазу; наоборот, он представляет стимул обоим глазам таким образом, что только одно полушарие головного мозга "видит" раздражитель. Поскольку изображения были представлены в течение меньшего времени, чем требуется для саккадического перемещения глаз, их видело только одно полушарие.

Доминирование левого полушария в языке

Хотя люди с расщепленным мозгом остаются нормальными почти во всех отношениях, имеется поразительная асимметрия в их способности произносить ответы на вопросы, поставленные отдельно перед каждым полушарием. Например, они могут повторять или описывать числа, слова и изображения, визуально представленные только в правом зрительном поле, поскольку левое полушарие обычно является доминирующим в язы-

ке. Аналогично они могут описывать объекты, с которыми манипулируют только правой рукой (вне поля зрения обоих глаз). Эти результаты были бы совершенно несущественными, за исключением того факта, что такие простые словесные описания сенсорного сигнала невозможны в правом полушарии.

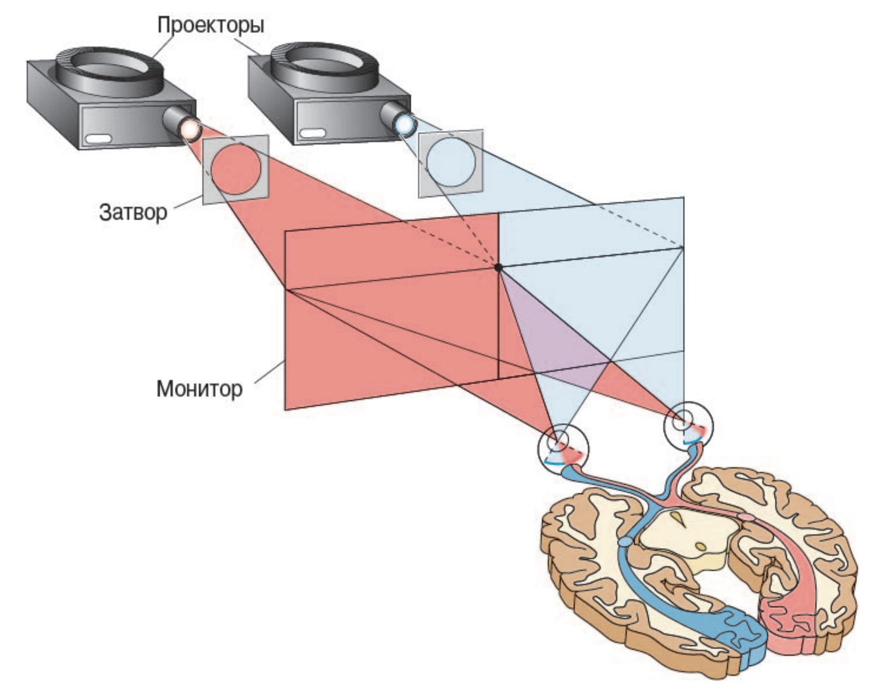


Рис. 20.13. **Зрительная стимуляция одного полушария у человека.** Визуальный стимул быстро вспыхивает в левом или правом визуальном поле с помощью затворов двух проекторов. Каждый проектор показывает изображение для обоих глаз таким образом, что только одно полушарие головного мозга “видит” изображение. Время показа короче времени, необходимого для генерации саккадических движений глаз, это означает, что только одно полушарие видит стимул

Если изображение показывается только в левом визуальном поле, или объект ощущается только левой рукой, человек с разделенным мозгом не может описать его и обычно говорит, что здесь ничего нет (рис. 20.14). Объект можно скрыто положить в левую руку пациента, а он совершенно никак словесно на это не отреагирует или вовсе не заметит. Такое отсутствие реакции является следствием (и демонстрацией) того, что левое полушарие контролирует речь у большинства людей. Если вы подумайте о последствиях разделения мозга для людей, то поймете, что они живут необычной жизнью. После операции они не могут описать все, что нахо-

дится слева от их визуальной точки фиксации: левую часть картины, левую часть комнаты и т. д. Поразительно то, что, судя по всему, пациентов это совершенно не волнует.

Языковые функции правого полушария

Хотя правое полушарие характеризуется выраженной неспособностью говорить, это не значит, что оно ничего не знает о языке. Можно продемонстрировать, что правое полушарие способно читать и понимать числа, буквы и короткие слова, если требуется невербальный ответ. В одном эксперименте правому полушарию показали слово, которое было существительным. Как уже упоминалось, человек ничего не сможет сказать из того, что видел. Конечно, это ведь разговорчивое левое полушарие говорит, а *оно* не видит ничего. Однако если человеку настоятельно рекомендуется использовать левую руку для выбора карты, содержащей изображение, соответствующее показанному слову, или выбрать объект прикосновением, человек сможет это сделать (см. рис. 20.14). Правое полушарие не может сделать это с более сложными словами или предложениями, но результаты ясно показывают, что правое полушарие понимает язык.

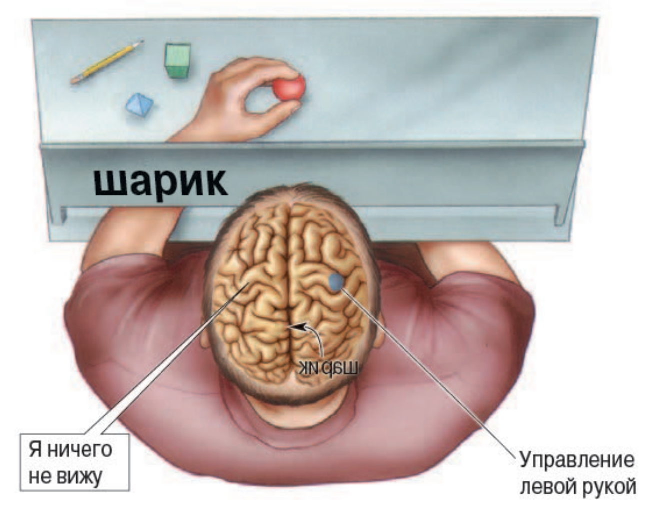


Рис. 20.14. **Демонстрация понимания языка правым полушарием.** Человек с разделенным мозгом, которому показали слово в левой части визуального поля, скажет, что ничего не видел. Это связано с тем, что левое полушарие, которое обычно контролирует речь, не видит слово, а правое полушарие видит слово, но не может говорить. Информация о слове не может передаваться в вербальное левое полушарие при отсутствии мозолистого тела. Однако левая рука, которая контролируется правым полушарием, может выбрать объект, соответствующий слову, одним касанием

Исследования, проведенные Кэтлин Бэйнс, Майклом Газзанигой и их коллегами, а затем учеными из Калифорнийского университета в Дэвисе, показали, что правое полушарие иногда может и писать, даже если не может говорить. У большинства людей чтение, речь и письмо контролируются левым полушарием. Однако у женщины с разделенным мозгом, известной как V.J., это оказалось неправдой. Слова освещались короткими вспышками то ее левому, то правому полушарию. Слова, замеченные ее левым полушарием, можно было сказать, но не написать. И наоборот, она могла писать, но не говорить слова, показанные ее правому полушарию. Хотя такое разделение функции может быть ненормальным, случай V.J. указал на то, что не обязательно для всех аспектов языка существует единая мозговая система, расположенная в одном полушарии.

Данные также свидетельствуют о том, что правое полушарие понимает сложные картины, несмотря на его неспособность сказать об этом. В одном из экспериментов испытуемой показали серию фотографий в левом визуальном поле, и в какой-то момент среди них появилось изображение обнаженной натуры. Когда исследователь спросил, что женщина увидела, она ответила "ничего", но потом засмеялась. Она рассказала исследователю, что не знает, что было забавного, но, возможно, дело было в аппарате, используемом для эксперимента.

Правое полушарие, по-видимому, более умело в решении определенных задач, чем левое. Например, даже если больные с разделенным мозгом были правшами и, следовательно, их левое полушарие было гораздо более опытно в рисовании, левая рука, контролируемая правым полушарием, лучше выполняла рисование или копирование фигур, содержащих трехмерную перспективу. Эти пациенты также лучше решали сложные головоломки с помощью левой руки. Также сообщалось, что правое полушарие несколько лучше улавливает тонкости звука.

В некоторых исследованиях с разделенным мозгом оба полушария инициировали конфликтующее поведение, возможно, потому, что думали по-разному. В одном задании пациенту предлагалось собрать набор кубиков, которые соответствовали шаблону на маленькой карточке. Ему сказали сделать это, используя только свою правую руку (левое полушарие), что обычно не подходит для такого типа задач. Когда правая рука пыталась расположить кубики, левая рука (правое полушарие), которая знала, как это делать, вытягивалась, чтобы решить задачу. Только сопротивление экспериментатора, который не позволял левой руке подталкивать правую руку, помешало решить головоломку. Другой пациент, обследованный Газзанигой, иногда обнаруживал, что тянет свои штаны вниз одной рукой, когда тянул их вверх другой. Эти причудливые виды поведения убедитель-

но показывают, что есть два независимых мозга, которые контролируют две стороны тела.

Результаты этих исследований с разделенным мозгом говорят о том, что каждое полушарие может функционировать как независимый мозг, и что они обладают разными языковыми способностями. Хотя левое полушарие обычно доминирует в языке, правое полушарие обладает значительными навыками в понимании языка. Важно иметь в виду, что исследования с разделенным мозгом проверяют способность каждого полушария действовать самостоятельно. В неповрежденном мозге предположительно мозолистое тело делает возможным синергетические взаимодействия между полушариями в языке и других функциях.

Анатомическая асимметрия и язык

В XIX веке появились сообщения об анатомических различиях между двумя полушариями. Например, было отмечено, что левая сильвиева борозда длиннее и менее крутая, чем правая (рис. 20.15).

Однако вплоть до 1960-х гг. оставались большие сомнения относительно существования значимых кортикальных асимметрий. По причине поразительно асимметричной регуляции речи, продемонстрированной в процедуре Вада, было любопытно узнать, являются ли оба полушария головного мозга анатомически разными. Некоторые из первых хороших количественных данных, демонстрирующих различия в полушариях, были взяты из работы Гешвинда и его коллеги Вальтера Левицкого. Первые наблюдения были сделаны в результате изучения мозга после смерти, но совсем недавно эти результаты были подтверждены магнитно-резонансной томографией (МРТ) (см. врезку 7.2 в главе 7, том 1).

Наиболее значительная разница наблюдается в области, называемой **височной плоскостью**, которая является частью зоны Вернике на верхней поверхности височной доли (рис. 20.16). Основываясь на измерениях мозга ста человек, Гешвинд и Левицкий обнаружили, что примерно у 65% испытуемых левая височная плоскость в мозгу была больше, чем правая, и только около у 10% наблюдалось противоположное. В отдельных случаях левая височная плоскость была в пять раз больше правой. Интересно, что асимметрия в этой области заметна даже у человеческого зародыша, это означает, что она появилась не в результате развития после использования левого полушария в речи. На самом деле у обезьян левая височная плоскость тоже больше. Это говорит о том, что, возможно, речь стала доминирующей в левом полушарии из-за существовавшей до этого разницы в размерах. Другие исследования обнаружили, что часть зоны Брока также, как правило, больше в левом полушарии. Связаны ли эти большие области в левом полушарии с общим доминированием левого полушария в речи?

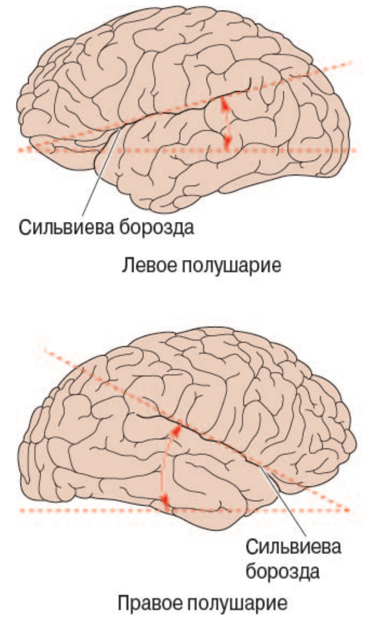


***Рис. 20.15.* Асимметрия сильвиевой борозды.** У большинства правшей сильвиева борозда в левом полушарии длиннее и проходит под меньшим углом, чем борозда в правом полушарии. (*Источник:* адаптировано из [*Geschwind*, 1979, p. 192])

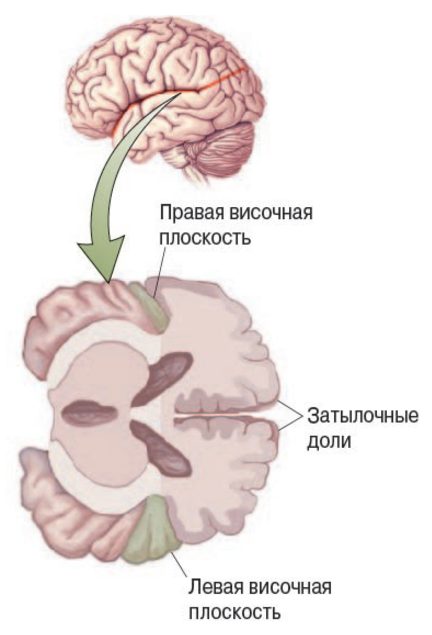


***Рис. 20.16.* Асимметрия височной плоскости.** Эта зона в верхней височной доле обычно значительно больше в левом полушарии. (*Источник:* адаптировано из [*Geschwind* and *Levitsky*, 1968, fig. 1])

Более поздние исследования объема серого вещества с использованием МРТ на живых людях позволили проверить корреляцию между анатомией мозга, асимметрией и языковым доминированием. Проблемой этих исследований является нахождение достаточного количества людей с доминированием в языке правого полушария. Несколько языковых областей, включая височную плоскость, зону Брока и островок, как правило, являются бо́льшими в левом, чем в правом полушарии, и это касается как людей с левым, так и с правым доминантным в языке полушарием. Действительно ли доминирование полушария в языке, исходя из степени, в которой структура на левой стороне больше, чем на правой, является предсказуемым? Это главный вопрос. Возможно, какая-то структура с левой стороны намного больше у человека с доминантным левым полушарием, но только немного больше или меньше у человека с доминантным правым полушарием.

Имеются неоднозначные сообщения о корреляции между размером левой и правой височных плоскостей и доминирующим в языке полушарием.

Имеются также сообщения о корреляции между доминирующим в языке полушарием и относительным размером зоны Брока в каждом полушарии мозга. Похоже, что в настоящее время можно говорить о некоторой корреляции между асимметричными размерами зоны Брока и височной плоскости и доминированием в языке полушария, но о корреляции достаточно небольшой для того, чтобы, исходя из анатомических измерений, предсказывать доминирующее в языке полушарие. Область мозга, которая в настоящее время, как представляется, лучше всего предсказывает, какое полушарие является доминирующим в языке , – это **островок**, являющийся корой головного мозга внутри латеральной борозды, расположенной между височной и теменной долями (рис. 20.17). Хотя уже давно предполагалось, что островок участвует в человеческом языке, связь между его размерами и языковой латеральностью немного удивляет, потому что языковые функции островка изучены и понятны гораздо хуже, чем функции других языковых областей в мозге. Также, по всей видимости, островок участвует во многих других функциях мозга – от вкуса до эмоций. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить его роль в языке и в доминировании полушарий.

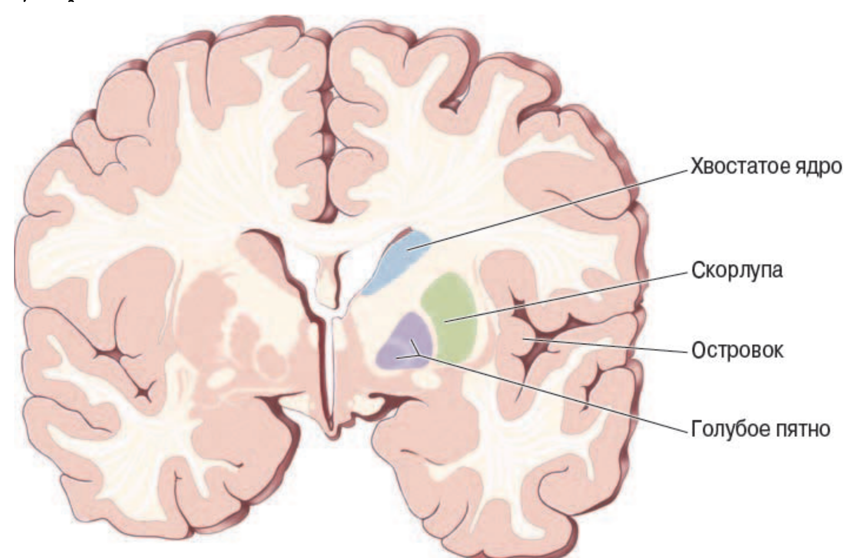


Рис. 20.17. **Островок, также называемый *островковой корой*, находится внутри латеральной извилины, между височной и теменной долями**

Вероятно, вам приходило в голову, что более очевидной, чем язык, функциональной асимметрией человека является доминантная рука. Более 90% людей являются правшами и обычно относительно плохо координируют

левую руку. Это подразумевает, что в некотором смысле левое полушарие специализируется на тонком двигательном контроле. Связано ли это с доминированием левого полушария в языке? Ответ не ясен, но интересно, что люди отличаются от прочих приматов предпочтением руки так же, как и языком. Поскольку многие виды животных демонстрируют устойчивое предпочтение в доминировании одной руки, обычно среди них равное количество левшей и правшей.

ИССЛЕДОВАНИЯ ЯЗЫКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТИМУЛЯЦИИ И ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО МОЗГА

До конца XX века языковая обработка в мозге исследовалась в основном путем сопоставления языковых нарушений с посмертным анализом повреждений головного мозга. Но сегодня аспекты языковой обработки открываются путем электрической стимуляции мозга и визуализации с помощью фМРТ и ПЭТ у живых людей.

Влияние стимуляции мозга на язык

В нескольких местах этой книги мы упоминали исследования Уайлдера Пенфилда по электрической стимуляции мозга. Без общей анестезии пациенты могли сообщать о воздействии стимуляции на разные участки коры. В результате этих экспериментов Пенфилд отметил, что стимуляция определенных мест влияет на речь. Это влияние происходило в трех основных категориях: вокализации, прекращение речи и речевые трудности по типу афазии.

Стимуляция моторной коры в области, контролирующей рот и губы, вызывала немедленное прекращение речи (рис. 20.18). Такая реакция логична, потому что активированные мышцы иногда вытягивали рот в одну сторону или сжимали челюсть. Стимуляция двигательной коры иногда вызывает крики или ритмичные вокализации; важно, что эти эффекты возникают в результате электрической стимуляции двигательной коры в обеих половинах мозга. Пенфилд обнаружил три другие области, электрическая стимуляция которых препятствовала нормальной речи, но они располагались только в доминирующем левом полушарии. Одна из этих областей, как оказалось, соответствует зоне Брока. Если эта область была стимулирована, когда человек говорил, его речь либо полностью прекращалась (при сильной стимуляции), либо становилась нерешительной (при меньшей стимуляции). Некоторые пациенты были не способны назвать объекты, которые они могли назвать до и после стимуляции мозга. Время от

времени они неправильно употребляли слова. Вероятно, они переживали мягкую переходную форму аномии. У некоторых испытуемых забывание слов и задержка речи также были вызваны стимуляцией двух других участков — один в задней теменной доле около сильвиевой борозды, а второй — в височной доле. Две эти области лежали в непосредственной близости от дугообразного пучка и зоны Вернике, хотя и не полностью совпадали с признанным местоположением этих областей.

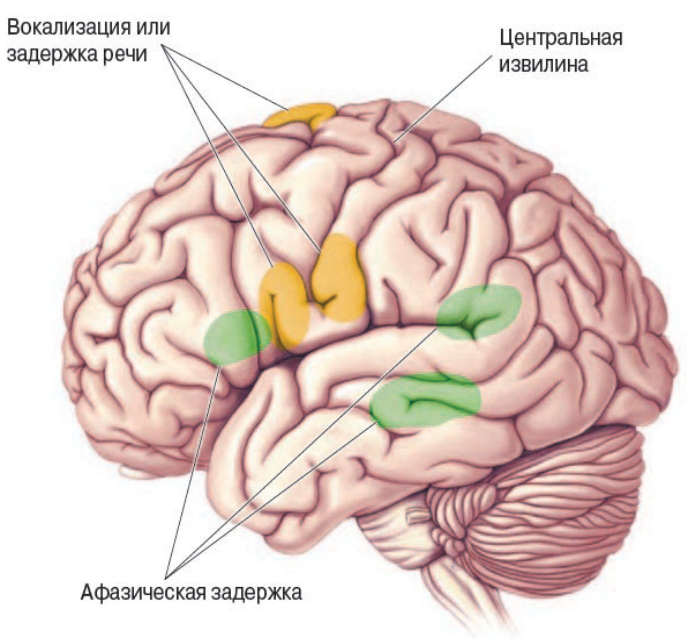


***Рис. 20.18.* Участки, электрическая стимуляция которых влияет на язык.** Стимуляция двигательной коры вызывает вокализацию или задержку речи, активируя лицевые мышцы. На других участках стимуляция вызывает афазическую задержку, в которой речь становится аграмматической или наблюдается аномия. (*Источник:* адаптировано из [*Penfield* and *Rasmussen*, 1950, fig. 56])

Обнадеживает то, что на речь избирательно влияет электрическая стимуляция в областях мозга, примерно соответствующих тем, которые отвечают за афазии. Однако результаты стимуляции удивительным образом отличаются у разных испытуемых и в зависимости от прилегающих кортикальных участков. В ходе исследований, подобных тем, которые проводил Пенфилд, нейрохирург Джордж Ойеманн из Университета Вашингтона обнаружил, что результаты стимуляции иногда бывают довольно специфичными. Например, стимуляция небольших участков коры в разных местах может помешать именованию, чтению или повторению лицевых дви-

жений (рис. 20.19). Из этих данных можно сделать несколько важных выводов. Во-первых, области мозга, электрическая стимуляция которых влияет на язык, у разных людей очень разные. Во-вторых, между участками коры головного мозга, задействованными в различных аспектах языка, находятся другие области, на которые стимуляция не влияет. Мы не знаем, покажут ли дополнительные испытания, что эти промежуточные участки выполняют какую-либо неисследованную функцию в языке, или же эти области фактически не участвуют в нем. В-третьих, электрическая стимуляция близлежащих участков может вызывать совершенно противоположные результаты, и наоборот, стимуляция участков, расположенных на расстоянии, может иметь одинаковые результаты. Эти выводы означают, что языковые области в мозге гораздо более сложные, чем это подразумевает модель Вернике–Гешвинда. Области, связанные с языком, также гораздо более обширны, чем просто зона Брока и зона Вернике, поскольку они, как было установлено, включают другие участки коры, а также элементы таламуса и полосатого тела. Внутри зон Брока и Вернике могут располагаться специальные участки, возможно, масштаба функциональных колонок в соматосенсорной коре или колонок глазодоминантности в зрительной коре. Похоже, что большие языковые области, обнаруженные на основе синдромов афазии, могут распространяться на немалое количество более мелких структур.

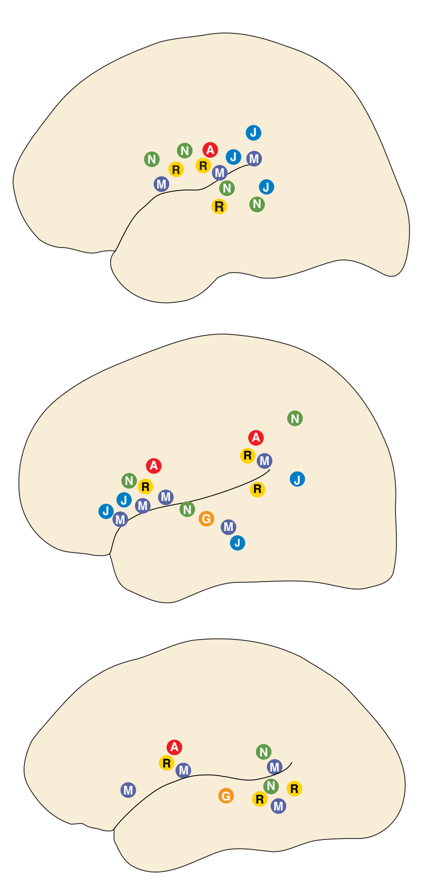


***Рис. 20.19.* Результаты стимуляции мозга у трех пациентов, проходящих лечение от эпилепсии.** У пациентов, которые бодрствовали, были отмечены трудности в речи или при чтении. N — обозначение трудностей с нарушением речи (аномия); A — задержки речи; G — грамматические ошибки; J — жаргон (плавная речь с частыми ошибками); R — невозможность чтения; M — ошибки лицевых движений. (*Источник:* адаптировано из [*Ojemann* and *Mateer*, 1979, fig. 1])

Визуализация языковой обработки в человеческом мозге

С появлением современных методов визуализации стало возможным наблюдать за языковой обработкой в мозге человека. С помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) уровень нейронной активности в разных частях мозга определяется по интенсивности локального кровотока (см. врезку 7.3 в главе 7, том 1). Во многих отношениях визуализация мозга подтверждает то, что уже было известно о языковых областях в мозге. Например, решение разных языковых задач делает активными разные части коры мозга, а активированные области, как правило, соответствуют областям, выявленным в исследованиях афазии.

Тем не менее визуализация мозга дает основания предполагать, что языковая обработка является более сложной. В эксперименте, проведенном Лехерици и ее коллегами, была записана активность мозга в то время, когда испытуемые решали три разные языковые задачи (рис. 20.20). В первой задаче субъектам было поручено подобрать как можно больше слов из определенной категории, например фрукты или животные (рис. 20.20, *а*). Во второй задаче испытуемые просто слушали истории, которые читались им вслух (рис. 20.20, *б*). В третьей задаче требовалось, чтобы они молча повторяли про себя предложение, ранее прочитанное вслух (рис. 20.20, *в*). Обратите внимание, что местоположение активированных областей мозга примерно соответствует височным и теменным областям, обнаруженным в ходе изучения афазии, возникшей после поражений мозга.

Более всего поражает степень двусторонней активации мозга. Основываясь на данных процедуры Вада для языковой латерализации, субъект, показанный на рис. 20.20, имел сильно доминирующее левое полушарие. Результаты фМРТ свидетельствуют о том, что в области не доминирующего полушария происходит больше, чем предполагала процедура Вада. Значительная двусторонняя активация, как правило, наблюдается в исследованиях фМРТ, хотя споры о ее значении все еще продолжаются. Недавние исследования в области ПЭТ и фМРТ также предлагают увлекательные сходства и различия в языковой обработке разговорного языка, языка жестов и шрифта Брайля (врезка 20.4).

В другом исследовании ученые использовали ПЭТ-визуализацию для наблюдения различий в мозговой активности между сенсорными реакциями на слова и производством речи. Они начали с измерения мозгового кровотока, когда субъект был в состоянии покоя. Затем исследователи просили человека либо смотреть на представленные на дисплее компьютера слова ("видеть слова") либо слушать слова, которые произносились вслух ("слы-

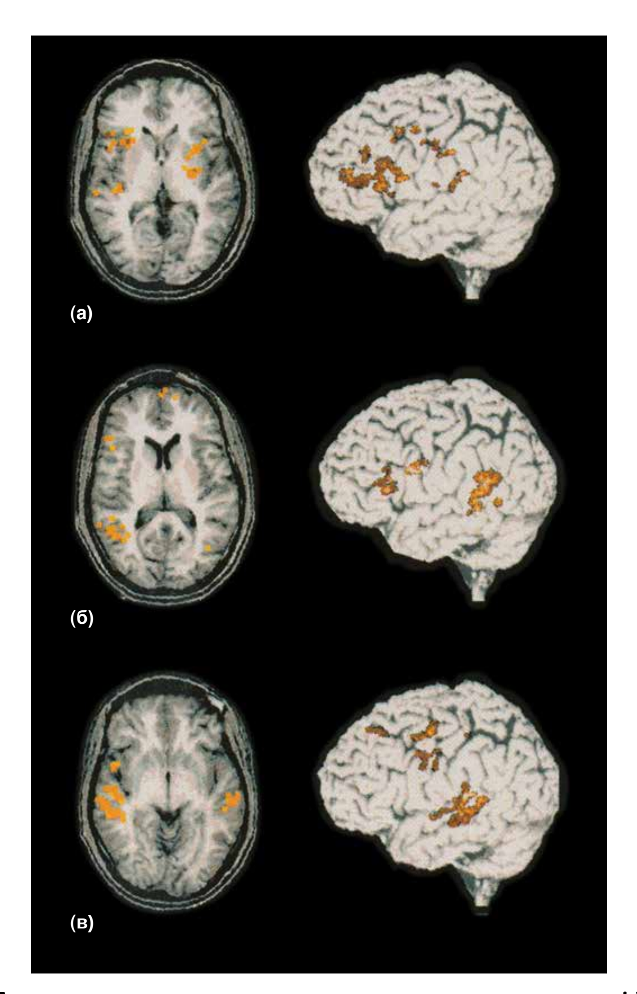


***Рис. 20.20.* Двусторонняя активация мозга, показанная с помощью фМРТ.** Процедура Вада выявила у рассматриваемого здесь субъекта сильное языковое доминирование левого полушария. фМРТ показывает значительную двустороннюю активность языковых областей при решении задачи (**а**) генерации слов, (**б**) пассивного прослушивания истории, (**в**) повторения фразы про себя (*Источник:* адаптировано из [*Lehericy* et al., 2000, fig. 1])

шать слова"). Уровни кровотока, полученные в результате вычитания от уровня кровотока в состоянии покоя уровней во время прослушивания или созерцания, были приведены в соответствие с активностью, вызванной поступающим сенсорным сигналом. Результаты показаны в верхней половине рис. 20.21. Не удивительно, что зрительный стимул вызывал повышенную активность головного мозга в полосатой коре и экстрастриарной коре,



Врезка 20.4. Это интересно

Слышать зрением и видеть прикосновением

Человеческий мозг — удивительно адаптируемый орган, и некоторые из наиболее драматических примеров реорганизации мозга приходят из исследований обработки человеческого языка. В верхней части рис. А, взятого из исследований фМРТ, показаны области мозга, активируемые при нормальном прослушивании английской речи и чтения предложений на английском языке. Области, обозначенные красным, — это специальные области, наиболее высоко активируемые языком, а обозначенные желтым — несколько менее активируемые (визуальная активность, не связанная с языком, была удалена). Наблюдается значительная активность в стандартных языковых областях левого полушария, включая зоны Брока и Вернике, но малая активность в правом полушарии.

Центральная часть рис. А — это активность, когда слушающие английскую речь видят предложения, передаваемые при помощи американского языка жестов (ASL). Люди, которые не понимали ASL, не проявляли никакой особой активности после вычитания их реакции на бессмысленные жесты. Но с другой стороны, нижняя часть рис. А показывает реакции на ASL у глухонемых испытуемых, для которых он был единственным языком общения. Активация включала в себя зоны Брока и Вернике в левом полушарии, что свидетельствовало о том, что ASL активирует те же основные языковые области, что активируются и разговорной английской речью у слышащих субъектов. Еще более удивительным было то, что б*о*льшая часть активности наблюдалась в правом полушарии. Примечательно, что, реакцией на ASL у глухонемых субъектов была активизация верхней височной извилины — области, которая обычно реагирует на разговорный язык у слышащих субъектов. Поскольку эти области также активны у слышащих субъектов, которые также понимают ASL, оказывается, что нечто, относящееся к языку ASL, мобилизует слуховые области правого полушария в дополнение к обычным областям левого полушария.

Другую форму реорганизации мозга можно наблюдать у слепых субъектов, читающих шрифт Брайля. Система письма, использующая группы небольших выпуклостей на бумаге, которые представляют буквы, — шрифт Брайля — читается путем сканирования бугорков кончиками пальцев. Как и следовало ожидать, чтение шрифта Брайля активирует соматосенсорную кору, но то, что при этом другие области мозга также активированы, стало настоящим сюрпризом. На рис. Б показано изображение ПЭТ, полученное у человека, читающего шрифт Брайля. Наблюдается значительная активность в затылочном полюсе головного мозга (желтый), который, без сомнений, является частью зрительной коры. С помощью процесса реорганизации мозг этих слепых субъектов использует традиционные зрительные зоны для обработки шрифта Брайля, аналогичные по духу слуховым областям, используемым для обработки ASL у глухонемых субъектов (в главах 23–25 исследуются механизмы, с помощью которых сенсорный опыт может влиять на организацию мозга и вести к обучению и памяти).

Рис. А. Вверху: написанные на английском фразы, читаемые слышащими субъектами. В центре: ASL, созерцаемый англоговорящими слышащими субъектами. Внизу: ASL, созерцаемый глухонемыми субъектами (*Источник:* [*Nevill* et al., 1998])



Рис. Б. Чтение шрифта Брайля. (*Источник:* [*Sadato* et al., 1996])

а слуховые раздражители вызывали активность в первичной и вторичной слуховой коре. Тем не менее области, активированные в экстрастриарной коре и вторичной слуховой коре, не реагировали на зрительные и слуховые раздражители, которые не были словами. Эти области могут специализироваться на кодировании слов, которые мы видим или слышим. Визуальные раздражители не вызывают заметную повышенную активность в области

угловой извилины и зоне Вернике, что можно было бы ожидать на основе модели Вернике–Гешвинда.

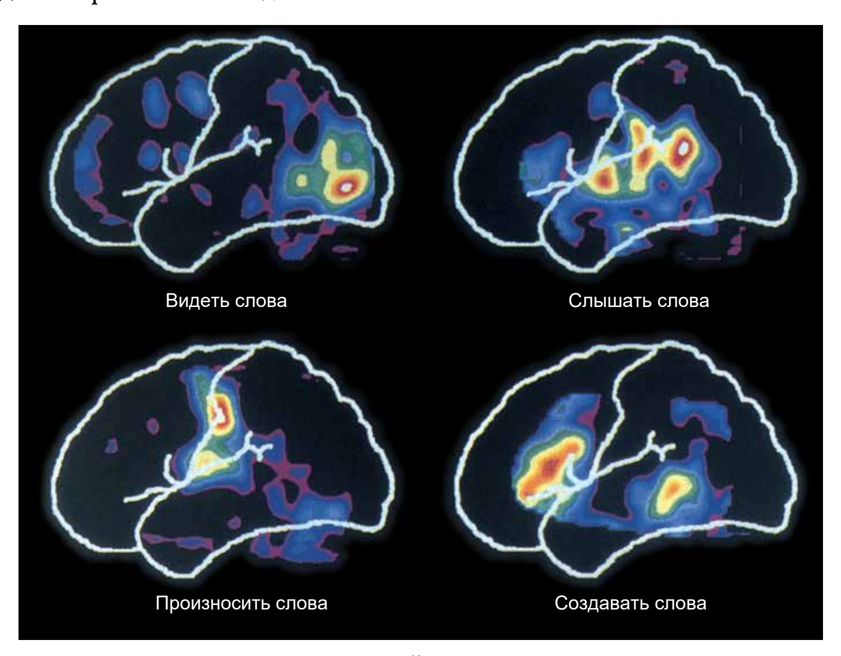


Рис. 20.21. **ПЭТ-изображения ощущений и речи.** Относительные уровни мозгового кровотока закодированы цветом. Красный цвет указывает на самые высокие уровни, а постепенно понижающие уровни активности соответственно обозначены оранжевым, желтым, зеленым и синим. (*Источник:* [*Posner* and *Raichle*, 1994, p. 115])

Еще одна проблема, изученная с помощью использования ПЭТ-сканирования, это повторение слов. Чтобы знать, какие слова повторять, субъекты должны воспринимать и обрабатывать слова посредством либо визуальной, либо слуховой системы. Таким образом, активность мозга, наблюдаемая при повторении, должна включать компонент, связанный с основным процессом восприятия, а также компонент, связанный с речью. Чтобы изолировать речевой компонент, шаблон реакции, полученной ранее при простой сенсорной задаче, был вычтен. Другими словами, изображение, показанное как "произносимые слова", равнозначно изображению, соответствующему "повторению произносимых слов", минус изображение, соответствующее "прослушиванию слов". После вычитания картина кровотока показала высокие уровни активности в первичной двигательной коре и в дополнительной моторной зоне (рис. 20.21, *внизу слева*). Также наблюдался увеличенный приток крови вокруг сильвиевой борозды, рядом с зоной Брока. Однако ПЭТ-визуализация показала эту же активность на

двух сторонах, и она наблюдалась даже тогда, когда субъектов попросили двигать своим ртом и языком, не произнося слова вслух. Хотя это является хорошим доказательством того, что зона Брока является двусторонней, возможно, она может не проявляться в этих изображениях по неизвестным причинам.

Конечная задача потребовала, чтобы испытуемые немного подумали. Для каждого представленного слова субъект должен был указать его использование (например, если было представлено слово "торт", субъект должен был сказать слово "съесть"). Чтобы выделить активность, специфичную для такой задачи ассоциирования существительного и глагола ("собирание слов"), был вычтен шаблон кровотока, полученный ранее при произношении слов. Области, которые были активированы при решении задачи ассоциирования, расположены в левой нижней лобной области, передней сингулярной извилине и задней височной доле (см. рис. 20.21, *внизу справа*). Активность в лобной и височной коре, как полагают, связана с решением задачи ассоциирования слов, тогда как активность в коре головного мозга может быть связана с вниманием.

Имеются также данные из многочисленных исследований ПЭТ и фМРТ о том, что широко представленные и отдельные области мозга хранят информацию о различных категориях объектов. Эти данные, похоже, согласуются с наблюдениями, показывающими, что повреждение головного мозга иногда приводит к утрате способности называть конкретные категории объектов. Например, при поражении головного мозга человек может быть способным называть инструменты и некоторые растения, например фрукты и овощи, но проявлять серьезный дефицит способности называть животных. Один такой пациент называл жирафа кенгуру, а козу – курицей. В эксперименте с ПЭТ-визуализацией различные области височной доли были более активными, когда человека попросили назвать людей, животных и инструменты. В других исследованиях были обнаружены перекрывающиеся, но разные модели активности мозга для конкретных существительных ("дверь"), абстрактных существительных ("отчаяние"), конкретных глаголов ("говорить") и абстрактных глаголов ("страдать"). Результаты этих экспериментов вызывают много вопросов, на которые должны ответить дальнейшие исследования. Как мозг может обрабатывать разные категории слов по-разному и интегрировать результаты в общее понимание? В чем разница между зонами мозга, участвующими в распознавании сенсорного входа и зонами, которые присваивают имена или значения воспринимаемым объектам?

РЕЗЮМЕ

Язык стал одним из самых важных шагов в человеческой эволюции. Общение между людьми является настолько фундаментальным аспектом человеческого бытия, что трудно представить себе жизнь без языка. По настоящим оценкам, способность человека к языку начала развиваться относительно недавно, около 100 000 лет назад. Хотя животные используют большое разнообразие звуков и видов поведения для общения, ни один из них не приближается к сложной и гибкой системе языка и речи, используемой людьми. Аспекты овладения языком и его использования были успешно изучены на певчих птицах и отличных от людей приматах, но изучение человеческого языка, в отличие от других систем мозга, требует экспериментов и наблюдений за людьми. По этой причине экспериментальные подходы в основном ограничиваются поведенческими исследованиями при овладении языком его использования, последствиями поражений, результатами стимуляции мозга и его визуализации с помощью фМРТ и ПЭТ. Однако даже с помощью этих нескольких методов многое было открыто. Основы организации языка могут быть постигнуты в соответствии с расположением сенсорных и моторных зон в мозге. Ранние исследования фокусировались на зоне Брока, которая находится рядом с двигательной корой и связана с производством речи, и зоне Вернике, которая находится рядом со слуховой корой и связана с пониманием речи. Эти наблюдения все еще имеют клиническое применение.

Более поздние исследования показали, что обработка языка является намного более сложной и задействует б*о*льшую площадь головного мозга, чем предполагается моделью Вернике–Гешвинда. Визуализация и стимуляция мозга обнаружили широко представленные в обоих полушариях области мозга, задействованные в языке и варьирующие от одного человека к другому. С сегодняшней точки зрения сложность языка и его обширное представление в мозге не так удивляют, потому что язык включает в себя много разных компонентов, таких как понимание основы слов – звуков, значения слов, грамматику, используемую для объединения слов в значимые суждения, наименование объектов, производство речи и т.д. Как и в исследовании других систем мозга, связанных с ощущениями, двигательным выходящим сигналом, эмоциями и тому подобным, нас интересует, в какой степени обработка языка включает в себя набор взаимодействующих подсистем для разных языковых навыков. Понятно, что еще многое предстоит изучить. Мы надеемся, что дальнейшие исследования по визуализации головного мозга рассмотрят организацию языковых систем в мозге в более мелком масштабе, чем это было возможно при изучении последствий поражений головного мозга и, возможно, обнаружат различные цепи, выполняющие различные функции.



Ключевые термины

Что такое язык
язык
речь
голосовые связки
фонемы
овладение языком
вербальная диспраксия
специфическое расстройство речи (СРР)
дислексия

Открытие специализированных языковых зон в мозге
афазия
процедура Вада
зона Брока
зона Вернике

Взгляды на язык, исходя из изучения афазии
афазия Брока
аномия
афазия Вернике
модель Вернике–Гешвинда
проводниковая афазия

Асимметричная языковая обработка двумя полушариями мозга
исследования разделенного мозга
мозолистое тело
височная плоскость
островок



Обзорные вопросы

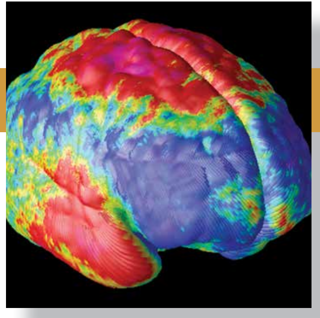
1. Как человек с разделенным мозгом способен внятно говорить, если речь контролируется левым полушарием? Разве это не противоречит тому, что левое полушарие должно управлять моторной корой обоих полушарий для координации движений рта?
2. Что вы можете сказать о нормальной функции зоны Брока, исходя из наблюдения, что в афазии Брока обычно происходит некоторое нарушение понимания? Должна ли непосредственно сама область Брока участвовать в понимании?
3. Голубей можно научить нажимать одну кнопку, когда они хотят есть, и другую кнопку, когда они видят конкретные визуальные стимулы. Это означает, что птица может "называть" вещи, которые видит. Как на ваш взгляд, использует ли голубь новый "кнопочный язык"?
4. Что объясняет модель языковой обработки Вернике–Гешвинда? Какие данные не согласуются с этой моделью?
5. Каким образом левое полушарие обычно доминирует в языке? Какой вклад вносит правое полушарие?
6. Какие есть доказательства того, что зона Брока не является просто премоторной зоной для речи?



Дополнительная литература

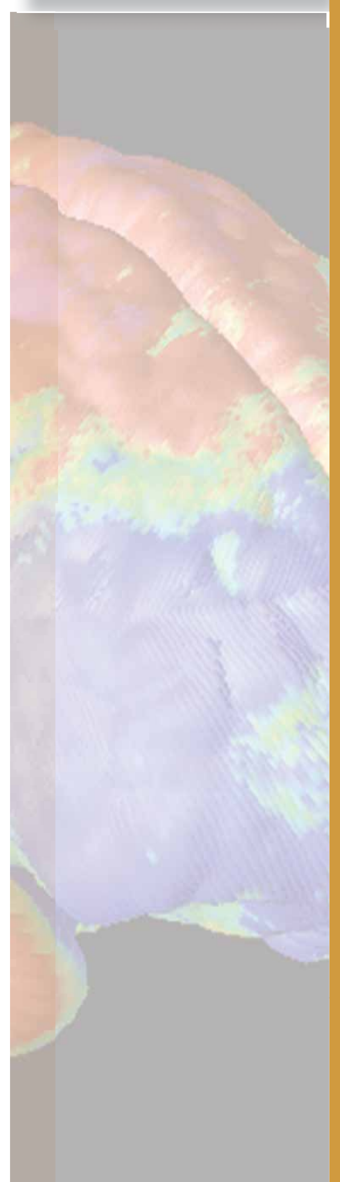
1. Berwick R.C., Friederici A.D., Chomsky N., Bolhuis J.J. 2013. Evolution, brain, and the nature of language. *Trends in Cognitive Sciences* 17: 89–98.
2. Bookeheimer S. 2002. Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annual Review of Neuroscience* 25: 51–188.
3. Friederici, A.D. 2012. The cortical language circuit: from auditory perception to sentence comprehension. *Trends in Cognitive Sciences* 16: 262–268.
4. Graham S.A., Fisher S.E. 2013. Decoding the genetics of speech and language. *Current Opinion in Neurobiology* 23: 43–51.
5. Kuhl P.K. 2010. Brain mechanisms in early language acquisition. *Neuron* 67: 713–727.
6. Saffran E.M. 2000. Aphasia and the relationship of language and brain. *Seminars in Neurology* 20: 409–418.
7. Scott S.K., Johnsrude I.S. 2002. The neuroanatomical and functional organization of speech perception. *Trends in Neurosciences* 26: 100–107.
8. Vargha-Khadem F., Gadian D.G., Copp A., Mishkin M. 2005. FOXP2 and the neuroanatomy of speech and language. *Nature Reviews Neuroscience* 6: 131–138.

ГЛАВА 21



Мозг в состоянии покоя, внимание и сознание

В этой главе…



ВВЕДЕНИЕ

Представьте, что вы лежите на пляже, а ваши ноги омывают волны. Вы делаете глоток прохладительного напитка и мечтательно смотрите в небо. Эта умиротворенная картина внезапно прерывается, когда ваше внимание приковывает к себе торчащий из воды и направляющийся к вам спинной плавник акулы. Вы вскакиваете и собираетесь бежать, но вдруг осознаете, что "акулой" на самом деле является ребенок, надевший на себя игрушечный плавник.

Эта воображаемая сцена состоит из трех психических функций, которые мы рассмотрим в этой главе. Первая из них — мозг в состоянии покоя. Логично было бы предположить, что изучение активности мозга человека, мечтающего на пляже, будет столь же интересным, как и разглядывание чистого листа бумаги. Как раз наоборот, недавние исследования показали, что в "спокойном" мозге задействована сеть областей, занятая такими вещами, как диффузное наблюдение за нашим окружением и обработка грез.

Когда мы становимся более активными, мозгу приходится иметь дело с огромными объемами информации, поступающими через наши чувства. Вместо того чтобы пытаться обработать все эти сигналы одновременно, мы избирательно фокусируемся на вещах, которые привлекают наше внимание, например, акуле в воде или таком важном для нас предмете, как холодный напиток, который чуть не вылетел из рук. Избирательное внимание, или просто **внимание**, — это возможность сосредоточиться на одном аспекте сенсорного ввода. В зрительной системе внимание позволяет нам сосредоточиться на одном объекте из числа многих других, находящихся в нашем визуальном поле. Аналогично происходит взаимодействие модальностей. Если вы выполняете требующую внимания визуальную задачу, например читаете книгу в кафе, вы будете менее чувствительны к звукам голосов людей вокруг вас. Из многочисленных образов, звуков и вкусов, поступающих в наш мозг, мы способны отдавать предпочтение какой-то информации и игнорировать остальное. Как мы увидим, внимание оказывает большое влияние на восприятие, и это сопровождается соответствующими изменениями чувствительности нейронов во многих местах мозга.

Функцией мозга, имеющей отношение к вниманию, является сознание. В широком смысле **сознание** означает осознание чего-то (вымышленная акула из нашего примера). На протяжении многих веков философы сражались друг с другом из-за определения сознания, но совсем недавно нейроученые поставили эксперименты, обнаружившие нейронную основу сознательного мозга. Связь между вниманием и сознанием кажется тесной, потому что мы, как правило, осознаем именно то, на что обращаем внимание. Однако, как мы увидим, в реальности они представляют собой совсем разные процессы.

АКТИВНОСТЬ МОЗГА В СОСТОЯНИИ ПОКОЯ

Когда вы входите в тихую комнату, ложитесь и закрываете глаза (оставаясь в состоянии бодрствования), как вы думаете, чем будет занят ваш мозг? Если вашим ответом будет "особо ничем", вы, скорей всего, попадаете в хорошую компанию. Обсуждая разные системы мозга, мы рассказали, как нейроны становятся активными, реагируя на входящую сенсорную информацию или генерацию движения. Современные методы топографии мозга подтверждают точку зрения, согласно которой, реагируя на поведенческие запросы, нейроны становятся более активными в областях коры, обрабатывающих текущую перцептивную или моторную информацию. Логично было бы заключить, что в отсутствие активной обработки мозг находится в состоянии покоя. Однако если визуализировать весь мозг с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), можно обнаружить, что **состояние оперативного покоя** включает в себя определенные довольно спокойные участки и те, которые, на удивление, активны. Отсюда возникает важный вопрос: что же означает активность в состоянии покоя, если она вообще хоть что-либо значит?

Сеть пассивного режима работы мозга

Исследования по визуализации человеческого мозга показали, что разница между состоянием покоя и активностью, зарегистрированной, когда человек решает какую-нибудь задачу, может дать важный урок о природе покоящегося мозга и функции, которую он выполняет. Существование состояния оперативного покоя самого по себе не позволяет нам многого о нем сказать. Предположительно активность в состоянии покоя будет случайно меняться в каждый момент и у каждого человека по-разному, и активации, связанные с поведенческими задачами, будут накладываться на этот случайный фон. Тем не менее это не совсем так. Когда человек занят решением перцептивной или поведенческой задачи, происходит снижение активности в отдельных областях мозга, и вместе с этим зоны мозга, связанные с решением задачи, становятся более активными. Одно из объяснений заключается в том, что как понижение, так и повышение активности вызваны выполнением задания. Например, если от человека требуется решить сложную визуальную задачу и игнорировать не относящиеся к ней звуки, мы вправе ожидать, что зрительная кора станет более активной, а слуховая кора наоборот.

Два дальнейших наблюдения показывают, что существует что-то фундаментальное и значимое, касающееся активности мозга в состоянии покоя. Во-первых, области, которые проявляют пониженную активность, по срав-

нению с состоянием покоя, остаются неизменными при смене характера задачи. Похоже, что области, проявляющие пониженную активность во время решения поведенческих задач, всегда активны в состоянии покоя и становятся менее активными во время выполнения *любого* задания. На рис. 21.1 подытожены данные экспериментов, включавших девять различных задач, связанных со зрением, языком, и памятью. Синие и зеленые пятна на рисунке показывают области мозга, в которых активность снижалась по сравнению с состоянием покоя, когда люди решали любую из девяти задач. Характер задачи, похоже, не влиял на изменение активности. Во-вторых, модели изменения активности мозга совпадали у всех испытуемых. Из этих наблюдений можно сделать вывод, что мозг бывает "занят" даже в состоянии, которое мы называем покоем, активность в состоянии покоя является постоянной, и эта активность понижается при выполнении задания.

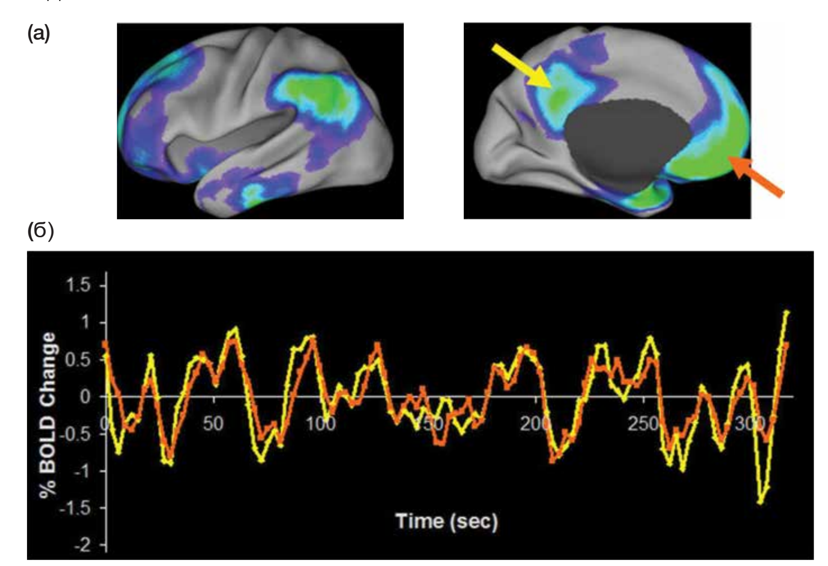


***Рис. 21.1.* Сеть пассивного режима работы мозга.** (а) Данные девяти исследований ПЭТ-визуализации, включавшие в себя различные поведенческие задачи, обобщили для получения латеральных и медиальных изображений активности мозга. Показания мозга были "завышены" компьютером, чтобы можно было увидеть активность в бороздах. Области мозга, окрашенные синим и зеленым, более активны в периоды пассивного покоя, чем во время решения поведенческих задач. (б) Медленные колебания активности мозга напрямую связаны с медиальной префронтальной и поясной корой (стрелки в (а)). Эти сканы фМРТ были выполнены, когда человек в состоянии покоя фокусировал зрение на маленьком кресте на дисплее. (*Источник:* [*Raichle* et al., 2007, fig. 1])

Области мозга, которые проявляют бóльшую активность в состоянии покоя, чем во время решения поведенческих задач, включают медиальную префронтальную кору, заднюю поясную кору, заднюю теменную кору, гиппокамп и латеральную височную кору. Вместе эти области называются **сетью пассивного режима работы мозга,** или сетью оперативного покоя, это означает, что мозг переходит в режим пассивной активности в данной группе взаимосвязанных между собой областей, если не участвует в выполнении конкретных заданий. Некоторые ученые считают, что данная сеть областей — это система, или группа взаимодействующих между собой систем, в таком же смысле, что и сенсорная или моторная системы. Открытием, подтверждающим эту идею, является поразительная степень согласования активности между компонентами сети пассивного режима работы мозга. На рис. 21.1, *б* показана 5-минутная запись, сделанная в двух областях мозга (медиальная префронтальная кора и поясная кора), обозначенных стрелками на рис. 21.1, *а*. Испытуемый лежал внутри аппарата фМРТ и не делал ничего, кроме фиксации зрения на маленьком кресте на дисплее. По неизвестным причинам наблюдались непрерывные изменения в сигнале фМРТ и удивительная степень согласованной активности между отдаленными областями мозга. Связаны ли эти колебания с мыслью — не известно, но они говорят о координации или взаимодействии между областями мозга.

Обнаружение функции сети пассивного режима работы мозга является сложной задачей, потому что связанные с ней области участвуют и в другой активности. Заманчивым было бы считать состояние активности покоя подтверждением внутренней жизни мозга. Отдыхая, мы, как правило, мечтаем, вспоминаем или воображаем — все это называется *спонтанным мышлением.* Поскольку сеть пассивного режима работы мозга при решении большинства задач становится неактивной, трудно поставить эксперименты, изучающие ее функцию. Однако мы можем сделать выводы о возможных функциях сети пассивного режима, изучив ее составляющие и несколько задач, которые ее активируют. В частности, отсутствие в ней первичной сенсорной и моторной областей соответствует идее о том, что сеть пассивного режима работы мозга в основном не связана с получением сенсорной информации или управлением движением.

Функции сети пассивного режима работы мозга

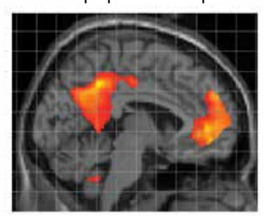
Существуют различные гипотезы, объясняющие функции сети пассивного режима работы мозга. Мы рассмотрим две из них — *гипотезу дозорного* и *гипотезу внутреннего мышления.* Смысл гипотезы дозорного состоит в том, что, даже отдыхая, мы должны широко отслеживать (обращать внимание на) наше окружение. Для сравнения: когда мы активны, мы фокусируем

свое внимание на том, что делаем в данный момент. Если вспомнить наших древних предков, живших в мире, полном постоянных угроз, то кажется правдоподобным, что так мы развили свою способность быть всегда начеку. Один эксперимент показал результаты, согласующиеся с этой идеей, — активность в сети пассивного режима меньше при переключении человека из состояния покоя на задачи периферийного зрения, чем из состояния покоя на задачи центрального зрения. Возможно, причиной меньшего понижения активности при решении задачи, связанной с периферийным зрением, является то, что в состоянии покоя мы всегда диффузно контролируем наше широкое зрительное поле (поэтому меньше изменений происходит при переходе от этой дозорной активности к активной задаче, связанной с периферийным зрением). В другом исследовании было описано, что сеть пассивного режима активировалась в эксперименте, который требовал от людей широкого мониторинга их периферийного поля зрения, стимулируемого в случайных местах, но не тогда, когда им была дана команда сосредоточиться на том месте, где стимул должен появиться. Также подтверждающим дозорную гипотезу является редкое расстройство, известное как *симултагнозия* (компонент синдрома Балинта), при котором люди обладают нормальными полями зрения и способны воспринимать отдельные объекты, но не могут синхронно интегрировать информацию для понимания общей картины. Например, пациент, которому показали изображение животного, говорит: "У него круглая голова, соединенная с тем, что выглядит как мощное тело; у него четыре короткие ноги, которые ни о чем мне не говорят; ах да, у него есть закрученный хвост, поэтому я думаю, что животное — свинья". Другими словами, этот человек не мог мысленно объединить части и узнать свинью, пока не увидел ее отличительную черту — хвост. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что задняя поясная кора, часть сети пассивного режима работы, может играть определенную роль в диффузном мониторинге зрительного поля на предмет стимула. Предполагается, что при симултагнозии повреждается данная область мозга, которая является частью сети пассивного режима работы и участвует в дозорной активности.

Гипотеза внутреннего мышления говорит о том, что сеть пассивного режима работы мозга поддерживает мышление и воспоминание — вид воображения, который мы производим в состоянии покое. В эксперименте, поддерживающем эту гипотезу, визуализировалась активность мозга, когда субъектам предлагалось молча вспоминать прошлые события своей жизни или представлять события, которые могут произойти с ними в будущем. Например, "вспомнить случившееся на прошлой неделе событие" или "представить свое будущее через 5–20 лет". Активность мозга в заданиях на автобиографические воспоминания контрастировала с активностью,

записанной в контрольных заданиях, которые включали простое использование фактов, а не воспоминания и обдумывание автобиографической информации. В одном контрольном задании субъекты составляли предложение с использованием ключевого слова, а в другом они представляли объекты по размеру большие и меньшие, чем объект, заданный ключевым словом. В заданиях на воспоминание гиппокамп и области новой коры в сети пассивного режима работы становились более активными; в контрольных заданиях эти зоны мозга не активировались. Гипотеза заключается в том, что, в отличие от структурированного использования фактов в контрольных задачах, задания памяти активируют мозг аналогично дневным грезам о жизни. На рис. 21.2 показано, как воспоминание о прошлых событиях и представление новых событий активируют аналогичные области медиальной префронтальной и задней поясной коры.

Проработка прошлых и будущих событий



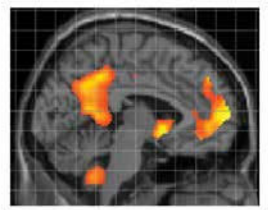


Рис. 21.2. **Активация сети пассивного режима работы.** В главном задании эксперимента испытуемым было предложено вспомнить событие из прошлого или представить будущее событие после показа ключевого слова (например, "платье"). В контрольном задании испытуемые либо придумывали предложение, либо называли объекты в качестве ответа на ключевое слово. Результаты фМРТ показали, что сходные компоненты сети пассивного режима работы — задняя поясная и медиальная префронтальная кора — больше активируются при решении задач, связанных с автобиографическими воспоминаниями, чем при выполнении контрольного задания. (*Источник:* [*Addis* et al., 2007, fig. 2])

Хотя не все ученые согласны с определением сети пассивного режима активности мозга, убедительные данные свидетельствуют о том, что определенные компоненты мозга сильнее задействованы, когда мы отдыхаем, и что они решают задачи, отличные от тех, которые выполняют области мозга, задействованные в активных процессах. Общая гипотеза состоит в том, что, когда ситуация требует от нас активного участия в восприятии или выполнении двигательного задания, мы переключаем режимы активности от дозорной функции и внутреннего мышления (высокая активность сети пассивного режима) до сфокусированной обработки сенсорного входа (низкая активность сети пассивного режима и повышенная сенсорно-двигательная активность). Изучение функции мозга в состоянии покоя пред-

ставляет собой трудность, потому что типичные экспериментальные задачи ("сделайте это", "посмотрите на это") для этой цели не подходят. Ясно одно: переход от спокойной активности мозга к сенсорной обработке в активных задачах требует изменения фокуса внимания, который и будет нашим следующим предметом изучения.

ВНИМАНИЕ

Представьте себя на шумной вечеринке в окружении громкой музыки и болтовни сотен людей. Даже если громовые удары доносятся до вас со всех сторон, вы все же можете сосредоточиться на вашем разговоре и игнорировать большинство других шумов и бесед. Вы *обращаете внимание* на один разговор. Вы слышите, что позади вас кто-то упомянул ваше имя, и решаете подслушать. Не поворачиваясь, вы начинаете фокусировать свое внимание на этом другом разговоре, чтобы узнать, что о вас говорят. Этот общеизвестный опыт отфильтрованного слухового поступающего сигнала, или *эффект коктейльной вечеринки,* является примером внимания, используемого во всех сенсорных системах. Мы сосредоточимся на зрительном внимании, так как его поведенческие и нейронные функции были детально изучены.

В исследованиях, посвященных вниманию, его часто описывают как ограниченный ресурс или сужение обработки мозга. Обычно используется термин "избирательное внимание", чтобы подчеркнуть, что оно направлено на отбор объектов, в отличие от общего бодрствования, являющегося неизбирательным. Для краткости мы будем использовать термин "внимание", понимая под этим избирательное внимание. Границы, которые внимание налагает на мозговую обработку, вероятно, хорошая вещь; только представьте, каким огромным был бы сенсорный ввод, если мы одновременно фокусировались на каждой части нашего зрительного окружения, каждом звуке и каждом запахе. Ограниченной возможностью внимания, вероятно, объясняется тот факт, что аварии на дороге гораздо чаще встречаются, когда водитель занят перепиской или разговором по мобильному телефону. Как мы увидим, внимание оказывает сильное влияние на скорость и точность поведенческих реакций. Хотя синдром дефицита внимания и гиперактивности не является нарушением только внимания, оно демонстрирует то, насколько важны механизмы внимания (врезка 21.1).

Повседневная жизнь говорит о том, что внимание направляется двумя различными способами. Представьте себе, что вы идете усеянным травой полем, где в море зелени растет один ярко-желтый одуванчик. Ваше внимание будет автоматически приковано к одуванчику, потому что цвет "выделяется" на фоне. Мы говорим, что одуванчик "привлек наше внимание". Определенные зрительные характеристики, такие как отличающийся

Врезка 21.1. Это интересно

Синдром дефицита внимания и гиперактивности

Вы сидите на последней в учебном году лекции, вам никак не удается сосредоточиться на преподавателе, и вы с тоской смотрите на зеленую траву и деревья за окном… Время от времени у нас всех бывают проблемы с концентрацией внимания на работе, с сидячим положением и сопротивлением желанию поиграть. Но для миллионов людей расстройство, получившее название **синдрома дефицита внимания и гиперактивности** (**СДВГ**), серьезно и постоянно мешает их способности заниматься делами.

СДВГ обычно отличают три признака — невнимательность, гиперактивность и импульсивность. Как правило, дети демонстрируют эти черты чаще, чем взрослые, но, если их поведение становится слишком явным, может быть диагностирован СДВГ. Согласно оценкам, 5–10% всех детей школьного возраста в мире страдают СДВГ, это расстройство мешает их учебе в школе и отношениям с одноклассниками. Последующие исследования показали, что, даже став взрослыми, многие люди с диагнозом СДВГ продолжают проявлять отдельные симптомы расстройства.

Мы не знаем точно, что вызывает СДВГ, но существует несколько догадок. Например, МРТ-сканирование установило, что размер некоторых структур головного мозга, включая префронтальную кору и базальные ганглии, у детей с СДВГ меньше нормы. Неизвестно, являются ли эти различия существенными для поведения и достаточными, чтобы диагностировать расстройство. Однако интригует вероятность участия в СДВГ данных структур, потому что их давно связывают с контролем и планированием поведения. Вы можете вспомнить описанный во врезке 18.2 случай Финеаса Гейджа, который испытывал большие трудности с планированием и осуществлением планов после тяжелого повреждения префронтальной коры.

Некоторые данные свидетельствуют о том, что большую роль в СДВГ играет наследственность. У детей, родители которых страдают СДВГ, есть большая вероятность развития расстройства, как и в том случае, когда им страдает их однояйцевый близнец. На это влияют и негенетические факторы, например травмы головного мозга и преждевременные роды. Было отмечено, что некоторые гены, связанные с функцией дофаминергических нейронов, являются у людей с СДВГ аномальными. Это гены D4- и D2-дофаминовых рецепторов, а также ген переносчика дофамина. В ряде предыдущих глав мы показали, насколько важна дофаминергическая передача при различных типах поведения, поэтому важной задачей является выяснение роли дофамина в СДВГ.

В настоящее время наиболее распространенным видом лечения СДВГ, кроме поведенческой терапии, являются психостимулирующие препараты, такие как риталин. Риталин является мягким стимулятором центральной нервной системы, аналогичным амфетаминам. Он также ингибирует передачу дофамина, усиливая его постсинаптические эффекты. У многих детей риталин успешно снижает импульсивность и невнимательность, хотя вопрос о его долгосрочном применении все еще остается открытым.

цвет, движение или вспышка света, автоматически привлекают наше внимание (рис. 21.3). Это называется **экзогенным,** или **восходящим, вниманием**, потому что стимул привлекает наше внимание без какого-либо когнитивного сигнала. Предположительно, похожий процесс используется многими животными для быстрого обнаружения хищников и спасения от них. Немного другим является **нисходящее внимание**, также называемое **эндогенным вниманием**, которое намеренно направляется мозгом на какой-то объект или место с целью решения поведенческой задачи. Вы можете пролистывать эту книгу в поисках фрагмента, который, как вам известно, находится в правом верхнем углу страницы. Поиск упрощается тем, что вы направляете внимание конкретно на угол страницы.



Рис. 21.3. **Зрительное "выделение".** Значительная разница в цвете автоматически привлекает ваше внимание. Даже чтобы заметить лица мужчин в красном, может потребоваться некоторое время. (*Источник:* изображение предоставлено фотографом Steve McCurry, Magnum Photos)

Влияние внимания на поведение

В большинстве случаев, когда мы хотим что-то зрительно исследовать, мы перемещаем глаза таким образом, чтобы предмет нашего интереса отображался в центральной ямке каждого глаза. Следствием такого поведения является то, что б*о*льшую часть времени мы уделяем свое внимание тому объекту, на который смотрим. Однако внимание также можно переключать на объекты, отображенные на участках сетчатки за пределами ямки; этот феномен "зрения уголками ваших глаз" называется *скрытым вниманием*, потому что наш взгляд не обнаруживает того, что притягивает наше внимание. Будь то в ямке или на более удаленной части сетчатки, фокусирование внимания усиливает зрительную обработку в данной локации несколькими способами. Два способа, которые мы сейчас рассмотрим, – это повышение зрительной чувствительности и сокращение времени реакции.

Внимание повышает зрительную чувствительность

На рис. 21.4 показан эксперимент, изучающий влияние направления зрительного внимания на разные локации. Испытуемая фиксировала взгляд на центральной точке, а ее задача состояла в том, чтобы сказать, где был освещен целевой стимул – слева от точки фиксации, справа от нее, или не освещался вовсе. Задача была сложной, поскольку цель была маленькой и освещалась на короткое время. Эксперимент включал в себя несколько специальных процедур для определения влияния внимания. Каждый опыт начинался с представления сигнального стимула в точке фиксации. Сигналами были либо знак плюса, либо стрелка, указывающая влево или вправо. После того как сигнал выключался, следовал разный по времени период задержки, во время которого была видна только точка фиксации. В половине экспериментов за этим больше не следовал стимул, а в другой половине, в левой или правой стороне на 15 мс освещался небольшой целевой круг.

Ключевым элементом эксперимента являлось то, что сигнал применялся для направления внимания. Если центральным сигналом был знак плюса, то с одинаковой вероятностью маленький круг мог появиться либо слева, либо справа. Таким образом, знак плюса был "нейтральным сигналом". Если сигналом была стрелка влево, то с четырехкратной вероятностью цель появлялась слева, а не справа. Если сигналом была стрелка вправо, то с четырехкратной вероятностью цель появлялась справа, а не слева.

Если цель появлялась на сигнальной стороне, то сигнал был "действительным"; если же он не указывал на место, откуда должна появиться цель, сигнал был "недействительным". Испытуемую просили смотреть строго прямо перед собой, но для того, чтобы лучше реагировать на сложную задачу обнаружения вспыхивающих круглых целей, было бы полезнее использовать сигнальные подсказки. Например, если сигналом была стрелка вправо, полезнее было бы попытаться незаметно расположить цель справа, чем слева.

Данные, собранные у каждого испытуемого в результате экспериментов, были пересчитаны в процентном отношении ко времени, необходимому, чтобы правильно обнаружить круг. Поскольку в половине экспериментов целевой круг отсутствовал, испытуемые не могли показать высокий процент правильных ответов из-за "мошенничества" (т.е. они говорили, что цель всегда была на той стороне, куда указывала стрелка). В экспериментах, где центральным сигналом был знак плюса, испытуемые обнаруживали целевой стимул примерно в 60% экспериментов, в которых он присутствовал. Когда сигналом была стрелка вправо, испытуемые обнаружили целевой стимул справа примерно в 80% экспериментов, в которых он был представлен. Однако когда сигнал указывал вправо, испытуемые обнаруживали целевой стимул слева всего лишь приблизительно в 50% экспериментов, в которых он был представлен. С соответствующим расхождением

подсказки и целевого стимула влево-вправо, результаты были примерно одинаковыми и со стрелками влево. Результаты представлены на рис. 21.5.

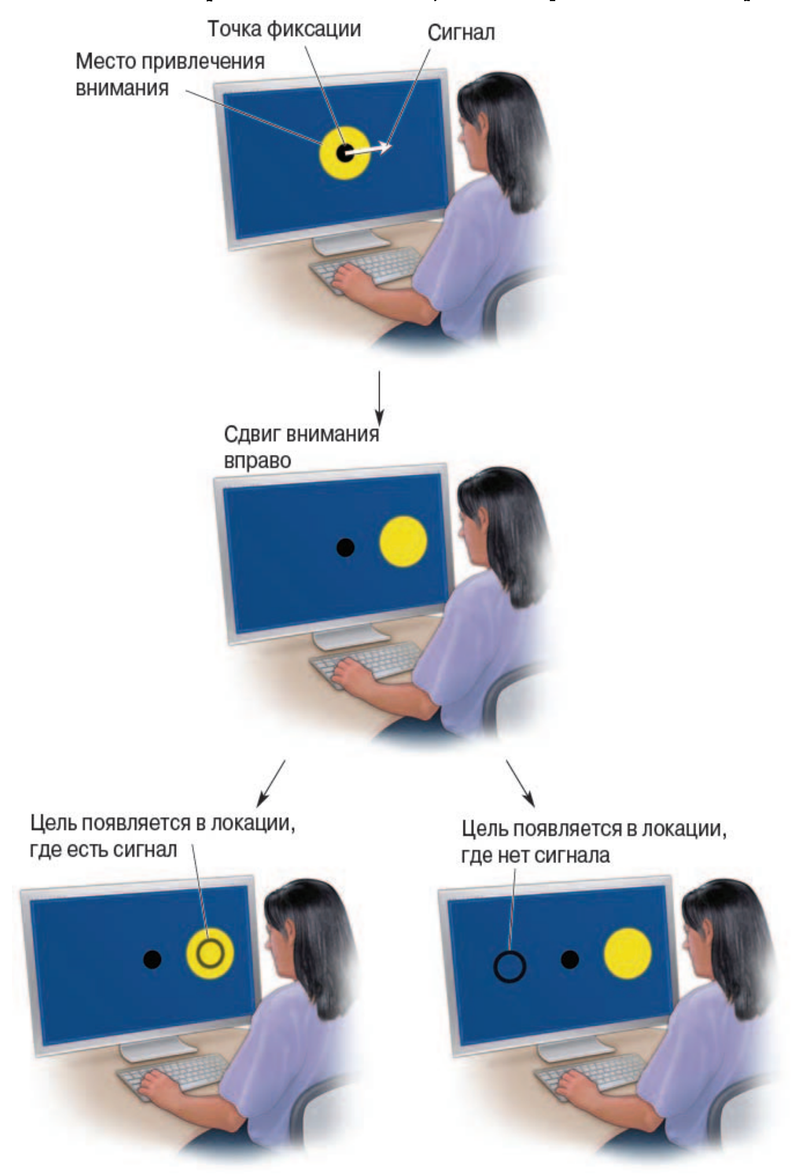


Рис. 21.4. **Эксперимент по измерению влияния внимания на зрительное обнаружение.** В то время как испытуемая сохраняет фиксированный взгляд, сигнал заставляет ее переместить внимание в одну из сторон компьютерного монитора. В каждом эксперименте испытуемая определяет, видна ли круглая цель на любой из сторон экрана

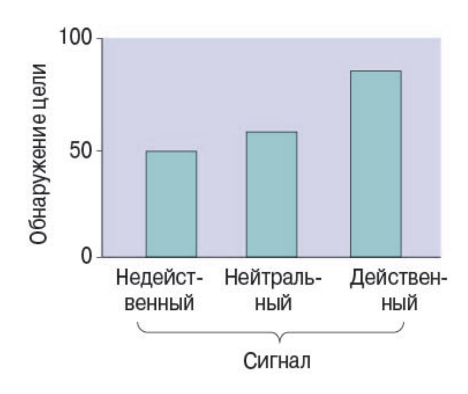


***Рис. 21.5.* Влияние подсказки на обнаружение цели.** Обнаружение визуальной цели улучшается, если местоположение ожидаемой цели определяется действительным сигналом. Показ ложного сигнала влиял хуже, чем показ нейтрального, не указывающего на место, где должна появиться цель

Что означают эти данные? Чтобы ответить, мы должны представить, что делали испытуемые. Очевидно, что их ожидания основывались на сигналах, повлиявших на способность обнаруживать последующие цели. Похоже, что сигналы в виде стрелок побуждали испытуемых переключать свое внимание в ту сторону, на которую указывала стрелка, хотя их глаза не двигались. Предположительно, этот скрытый сдвиг внимания облегчал обнаружение освещенных целей, в отличие от экспериментов, когда центральный сигнал был знаком плюса. И наоборот, испытуемые были менее чувствительны к целям на стороне, противоположной той, на которую указывала стрелка. Исходя из этих результатов и результатов многих других подобных экспериментов, наш первый вывод о поведенческих эффектах внимания заключается в том, что оно повышает нашу зрительную чувствительность и тем самым облегчает обнаружение объектов. Вероятно, это одна из причин, по которой мы можем слушать один разговор среди многих других, когда уделяем ему свое внимание.

Внимание ускоряет реакцию

Использование экспериментальной методики, аналогичной рассмотренной ранее, показало, что внимание увеличивает скорость наших реакций на сенсорные события. В типичном эксперименте испытуемый фиксировал зрение на центральной точке экрана компьютера, а целевые стимулы были представлены, как и прежде, слева или справа от точки фиксации. Однако в этом эксперименте испытуемому было предложено подождать, пока он не увидит стимул в любой локации, после чего нажать кнопку. Измерялось время, необходимое испытуемому, чтобы отреагировать на представление стимула и нажать кнопку. Целевому стимулу предшествовал сигнальный стимул – либо знак плюса, либо стрелка, указывающая влево или вправо. Стрелки указывали в ту сторону, в которой стимул появлялся с большей вероятностью, а знак плюса означал, что обе стороны были одинаково вероятны.

Результаты этого эксперимента показали, что на время реакции испытуемого влияло то, куда центральный сигнал велел ему направить свое внимание. Когда центральный сигнал была знаком плюс, нажатие кнопки занимало около 250–300 мс. Когда сигнал в виде стрелки правильно определял, где должна появиться цель (например, стрелка вправо и цель вправо), время реакции сокращалось на 20–30 мс. И наоборот, когда сигнал в виде стрелки указывал в одном направлении, а цель появлялась в противоположном, время для нажатия на кнопку продлевалось на 20–30 мс. Время реакции включало в себя время передачи в зрительной системе, время визуальной обработки, время для принятия решения, время кодирования движения пальца и время нажатия на кнопку. И все же наблюдалось небольшое, но стойкое влияние, основанное на том, в каком направлении стрелка направляла внимание испытуемого (рис. 21.6). Если предположить, что внимание к зрительным объектам не имеет прямого воздействия на зрительную передачу или двигательное кодирование, это подтверждает гипотезу о том, что внимание может изменять скорость визуальной обработки или время, необходимое для принятия решения о нажатии кнопки. Пример из ежедневной практики может продемонстрировать поведенческие последствия реакции временн*ой* задержки, связанной с вниманием: если вы управляете автомобилем, движущимся со скоростью 100 км/ч, и отвлечетесь на что-нибудь постороннее, задержка нажатия на тормоз в 300 мс приведет к тому, что автомобиль проедет по дороге еще примерно 8,3 метра — возможно, слишком много, чтобы избежать столкновения с другим автомобилем или человеком.

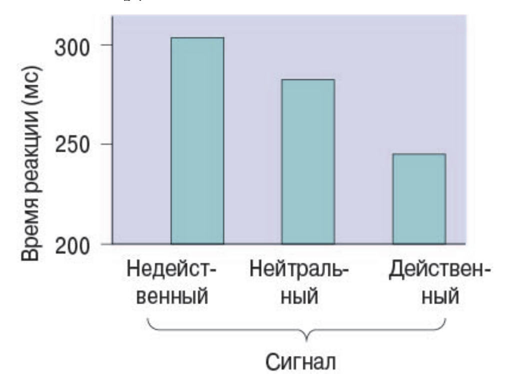


Рис. 21.6. **Влияние сигнала на время реакции.** В эксперименте с нейтральным сигналом этот сигнал был знаком плюс, который не давал никакого указания на вероятное местоположение следующей цели. В эксперименте с действительным сигналом сигнал в виде стрелки указывал на место, где позже появлялась цель, ускоряя реакцию на нее. Когда сигнал был недействительным, указывающим направление, противоположное тому, где позже появлялась цель, время реакции было больше. (*Источник:* адаптировано из [*Posner*, *Snyder* and *Davidson*, 1980, fig. 1])

Влияние внимания на физиологию

Что происходит в мозге, когда мы обращаем на что-нибудь внимание? Например, наблюдается ли в только что рассмотренных поведенческих опытах повышение производительность у испытуемого благодаря тому, что нейронная активность в определенных областях мозга становится "лучше"? Хотя вполне понятно, что внимание — это высокоуровневый когнитивный процесс, эксперименты показывают, что последствия внимания можно наблюдать в многочисленных сенсорных областях, простирающихся от латерального коленчатого ядра (ЛКЯ) до зрительных корковых зон в теменной и височной долях. Мы рассмотрим исследования визуализации человеческого мозга, которые показывают изменения в активности, связанные с распределением внимания, а затем обратимся к экспериментам на животных, которые показывают влияние внимания на отдельные нейроны. Эти эксперименты демонстрируют последствия направления внимания на локацию или свойство.

фМРТ-визуализация человеческого внимания к локации

Главным наблюдением, сделанным в поведенческих исследованиях зрительного внимания, является то, что ускорение обнаружения и сокращение времени реакции являются избирательными в отношении пространственной локации. Когда мы знаем, где, скорее всего, появится важный стимул, мы перемещаем свое внимание в это место и обрабатываем сенсорную информацию с большей чувствительностью и скоростью. Общей аналогией этого процесса является **прожектор внимания**, который двигается, чтобы освещать объекты, представляющие особый интерес или значение. Эксперименты с использованием фМРТ-визуализации человеческого мозга показали, что в активности мозга происходят отдельные изменения, связанные с пространственным сдвигом внимания.

В ходе одного эксперимента в аппарате фМРТ испытуемым показывали стимул, состоящий из 24 секторов с расположенными в них окрашенными полосками, как показано внизу на рис. 21.7, *а*. Верхние панели на рис. 21.7, *а* показывают последовательность из четырех секторов, выходящих из точки фиксации, за которой субъект с помощью сигнала должен был следить. Местоположение сигнального сектора менялось каждые 10 с. В течение 10-секундного промежутка времени цвет и ориентация сегментов с линиями во всех секторах менялись каждые две секунды. Каждый раз, когда сегменты с линиями менялись, задача испытуемого заключалась в том, чтобы нажать одну кнопку, если линии были синими горизонтальными или оранжевыми вертикальными, и нажать другую, если линии были синими вертикальными и оранжевыми горизонтальными. Причиной, по

которой испытуемым предлагали выполнять это задание, было желание привлечь их внимание к определенному сектору стимула и заставить игнорировать остальные. Помните, что испытуемые всегда держали свой пристальный взгляд в центре стимула-мишени.

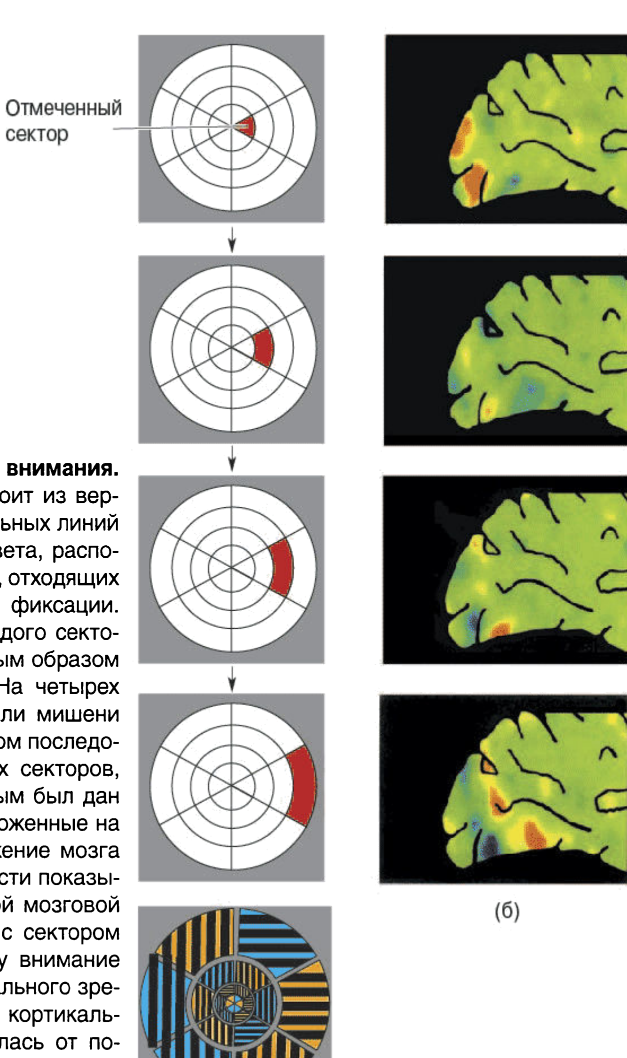


Рис. 21.7. **Прожектор внимания.** (а) Стимул (внизу) состоит из вертикальных и горизонтальных линий синего и оранжевого цвета, расположенных в 24 секторах, отходящих из центральной точки фиксации. Ориентация и цвет каждого сектора изменялись случайным образом каждые две секунды. На четырех верхних рисунках модели мишени показана красным цветом последовательность из четырех секторов, за которыми испытуемым был дан сигнал следить. (б) Наложенные на схематическое изображение мозга красные и желтые области показывают локации усиленной мозговой активности, связанной с сектором слева от (а). Поскольку внимание направлялось от центрального зрения к периферийному, кортикальная активность сместилась от полюса затылочной доли. (*Источник:* изображения предоставлены J. A. Brefczynski and E. A. DeYoe)

Увлекательный аспект этого эксперимента связан с тем, что происходит, когда местоположение сектора подвергается изменениям. На рис. 21.7, *б* изображена запись активности мозга, зарегистрированной в секторе, который привлекает внимание, в четырех положениях на различном расстоянии от точки фиксации. Обратите внимание, как области увеличенной активности мозга (красный и желтый) удаляются от затылочного полюса, когда сектор, выделенный вниманием, удаляется от ямки. Паттерн активности мозга сдвигается вместе с движением проекции предмета по сетчатке, независимо от того, к какому визуальному стимулу приковано внимание. Гипотеза состоит в том, что эта визуализация показывает нейронные последствия движения прожектора внимания к разным локациям.

ПЭТ-визуализация человеческого внимания к свойствам

Результаты фМРТ, которые мы рассмотрели выше, согласуются с поведенческим наблюдением того, что визуальное внимание может перемещаться независимо от положения глаз. Но внимание привлекается не только к локации. Представьте, что вы идете в переполненном городе зимой по улице и ищете кого-то. Все прохожие укутаны в теплые пальто, но вы знаете, что на вашем друге будет красная шапка. Умственно "фокусируясь" на красном, вам будет намного легче найти своего друга. Очевидно, что мы можем уделять особое внимание таким визуальным характеристикам, как цвет, для повышения своей эффективности. Существует ли в активности мозга определенное отражение такого внимания к характеристикам? Ответ был найден в исследованиях людей с использованием ПЭТ-визуализации.

Стивен Петерсен и его коллеги из Вашингтонского университета использовали ПЭТ-визуализацию, когда люди выполняли задание по различению "одинаковый–разный" (рис. 21.8). Изображение на экране компьютера освещалось на полсекунды; после паузы освещалось другое изображение. Каждое изображение состояло из небольших элементов, которые могли различаться по форме, цвету и скорости движения. Задача испытуемого заключалась в том, чтобы указать, были два последовательных изображения одинаковыми или разными. Чтобы выделить последствия внимания, были проведены две различные версии эксперимента. В экспериментах с *избирательным вниманием* испытуемым было поручено обращать внимание только на одно из свойств (форму, цвет или скорость), и они определяли, была она одинаковой или разной в двух изображениях. В экспериментах с *распределенным вниманием* испытуемые одновременно отслеживали все характеристики и формировали свои суждения относительно "одинакового–разного" стимула на основании изменений в любой из характеристик. Затем исследователи вычитали реакции с распределенным вниманием из реакций с избирательным вниманием, чтобы визуализировать изменения в мозговой деятельности, связанной с вниманием к одному свойству.



Рис. 21.8. **Стимулы "одинаковый–разный", используемые при ПЭТ-визуализации.** Испытуемый видит изображение 1, за которым следует изображение 2. Движущиеся элементы в изображениях 1 и 2 могут различаться по форме, цвету и скорости движения. Испытуемый реагирует, указывая, являются стимулы на двух изображениях одинаковыми или разными

Результаты показаны на рис. 21.9. Разные области коры были более активны, когда стимулы отличались разными свойствами. Например, в то время как на вентромедиальную затылочную кору влияла задача по различению цвета (синие пятна) и формы (оранжевые пятна), на нее не влияла задача по различению скорости (зеленые пятна). Напротив, на области в теменной коре влияло внимание к задачам по отслеживанию движения и только. Хотя невозможно сказать с уверенностью, какие области коры были задействованы в этих экспериментах, области повышенной активности при решении задач с цветом и формой, возможно, соответствовали зонам V4, IT и другим зрительным корковым зонам в височной доле. Область, наиболее затронутая решением задачи движения, была расположена рядом с зоной MT. Такие эффекты привлечения внимания к различным характеристикам приблизительно соответствуют свойствам настройки нейронов в экстрастриатных зрительных зонах, которые обсуждались в главе 10.

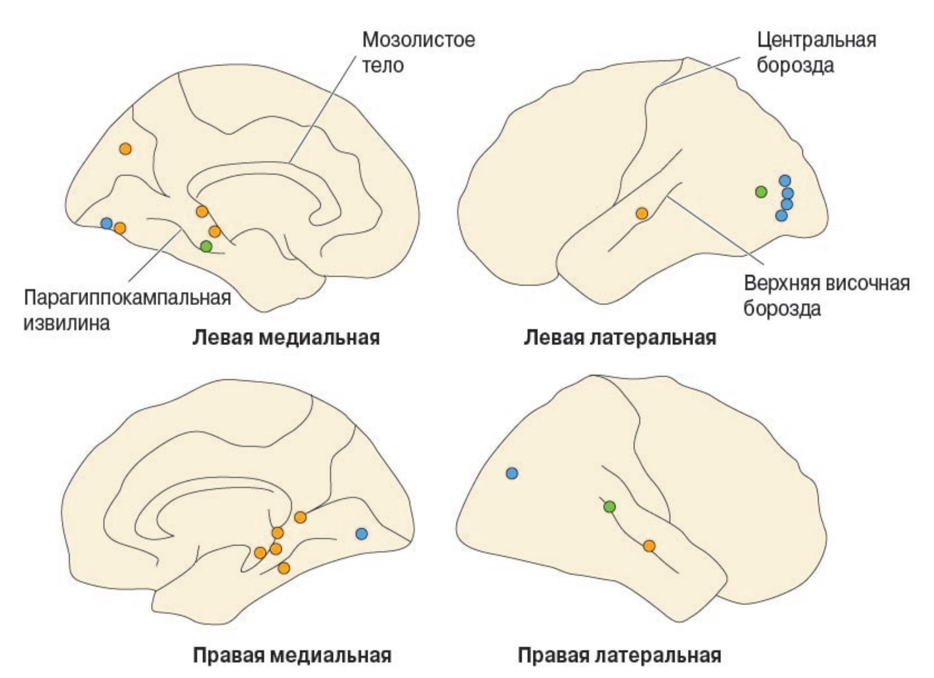


Рис. 21.9. **Воздействие определенных свойств на зрительное внимание.** Символами указаны места, где активность в ПЭТ-изображениях была выше в экспериментах по избирательному вниманию, по сравнению с экспериментами по распределенному вниманию. Избирательное внимание вызывало усиленную активность в разных зонах мозга, когда оно было направлено на скорость (зеленый), цвет (синий) или форму (оранжевый). (*Источник:* адаптировано из [*Corbetta* et al., 1990, fig. 2])

Важные выводы, которые следует сделать из этих и других исследований по визуализации головного мозга, показывают, что внимание, по всей видимости, влияет на многие его области, и что конкретные зоны связаны с характером выполняемых поведенческих заданий. Теперь мы подробно рассмотрим две из этих зон и увидим в деталях, как изучение поведения у обезьян помогло прояснить нейронные эффекты внимания.

Внимание усиливает реакцию нейронов в теменной коре

Исследования восприятия, упоминаемые ранее, показывают, что внимание может перемещаться независимо от положения глаз. Но что обычно происходит, когда вы двигаете глазами, чтобы исследовать окружающую вас среду? Допустим, вы внимательно изучаете объект, проецируемый на вашу центральную ямку, когда яркий свет освещает ваше периферийное зрительное поле. Что происходит с вашим вниманием до, во время и по-

сле того, как вы сделаете саккадическое движение глаз при вспышке света? Поведенческие исследования показали, что смещение внимания может происходить примерно в течение 50 мс, тогда как саккадическое движение глаз занимает около 200 мс. Похоже, что внимание, первоначально сосредоточенное на центральной ямке, смещается на периферическую сетчатку, и уже после этого следует саккадическое движение глаз.

Предположение о том, что внимание меняет локацию еще раньше, чем происходит движение глаз, лежит в основе эксперимента, проведенного нейрофизиологами Робертом Вюрцом, Майклом Голдбергом и Дэвидом Робинсоном из Национальных институтов здоровья. Они вели регистрацию нескольких областей мозга у обезьян, чтобы определить, связано ли смещение внимания с изменениями в нейронной активности. Из-за тесной взаимосвязи между вниманием и движением глаз исследование началось с частей головного мозга, задействованных в возникновении саккадических движений.

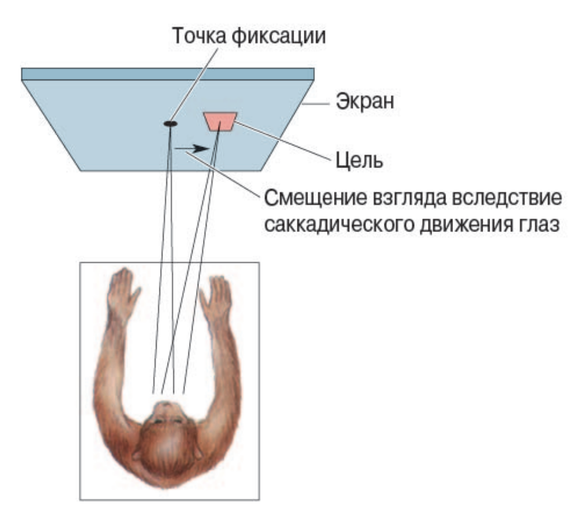


***Рис. 21.10.* Поведенческая задача по направлению внимания обезьяны.** Во время записи активности задней теменной коры обезьяна фиксируется на точке компьютерного экрана. Когда появляется периферийная цель (обычно в рецептивном поле нейрона), животное делает саккадическое движение к цели. (*Источник:* адаптировано из [*Wurtz*, *Goldberg* and *Robinson*, 1982, p. 128])

Исследователи сделали запись нейронов в задней теменной коре обезьян, когда животные решали простую поведенческую задачу (рис. 21.10). Предполагается, что эта корковая область участвует в управлении движениями глаз, отчасти потому, что электрическая стимуляция этого участка вызывает саккадическое движение. В эксперименте обезьяна фиксировала взгляд на пятне, расположенном на компьютерном мониторе, а стимул

освещали на периферии сетчатки, в положении исследуемого рецептивного поля. Обезьяне давали команды: либо удерживать фиксацию на исходном пятне, либо делать саккадические движения глаз к освещенному стимулу. В обоих случаях нейрон теменной коры возбуждался освещенным стимулом в его рецептивном поле (рис. 21.11, *а*). Важное наблюдение, вытекающее из этого эксперимента, заключалось в том, что реакция на освещенный стимул значительно усиливалась, когда животное делало саккадическое движение, направляя проекцию сигнала к центральной ямке, по сравнению с экспериментами, в которых обезьяна сохраняла фиксацию взгляда в исходном положении (рис. 21.11, *б*). Помните, что в обоих случаях стимул оставался одним и тем же. Эффект усиления наблюдался только тогда, когда саккадическое движение делалось к положению рецептивного поля, но не к другим местам, даже если саккадическое движение делалось после того, как нейрон отвечал на целевой стимул. Это предполагает, что внимание передвигается к конечной точке запланированного саккадического движения еще до начала движения глаз, и только нейроны с полями восприятия в этом месте имеют повышенную реакцию, вызванную смещением внимания, которое предшествует саккадическому движению (рис. 21.11, *в*). Вторая интерпретация, достойная рассмотрения, заключается в том, что усиленная реакция являлась премоторным сигналом, связанным с кодированием последующего движения глаз, точно таким же, как активация нейронов в моторной коре перед началом движения руки. Чтобы изучить такую вероятность, исследователи провели вариант эксперимента, в котором животное двигало рукой, а не глазами, указывая на местоположение стимула, вспыхивающего на периферии (рис. 21.11, *г*). Даже без саккадического движения наблюдалась усиленная реакция на цель в рецептивном поле, что предполагает, что, в отличие от премоторного сигнала, усиленная реакция был результатом смещения внимания, необходимого для точного выполнения задания.

Несложно заметить, что усиление такого типа, наблюдавшееся в задней теменной коре, может быть связано с поведенческими преимуществами внимания, которые обсуждались ранее. Если внимание, обращенное на одну локацию в поле зрения с помощью сигнального стимула, увеличивает реакцию на другие раздражители вблизи этой локации, это может объяснить улучшение пространственно-селективной способности к обнаружению цели. Аналогично расширенная реакция может привести к более быстрой визуальной обработке и в конечном счете к более быстрой реакции, как было показано в экспериментах с восприятием.

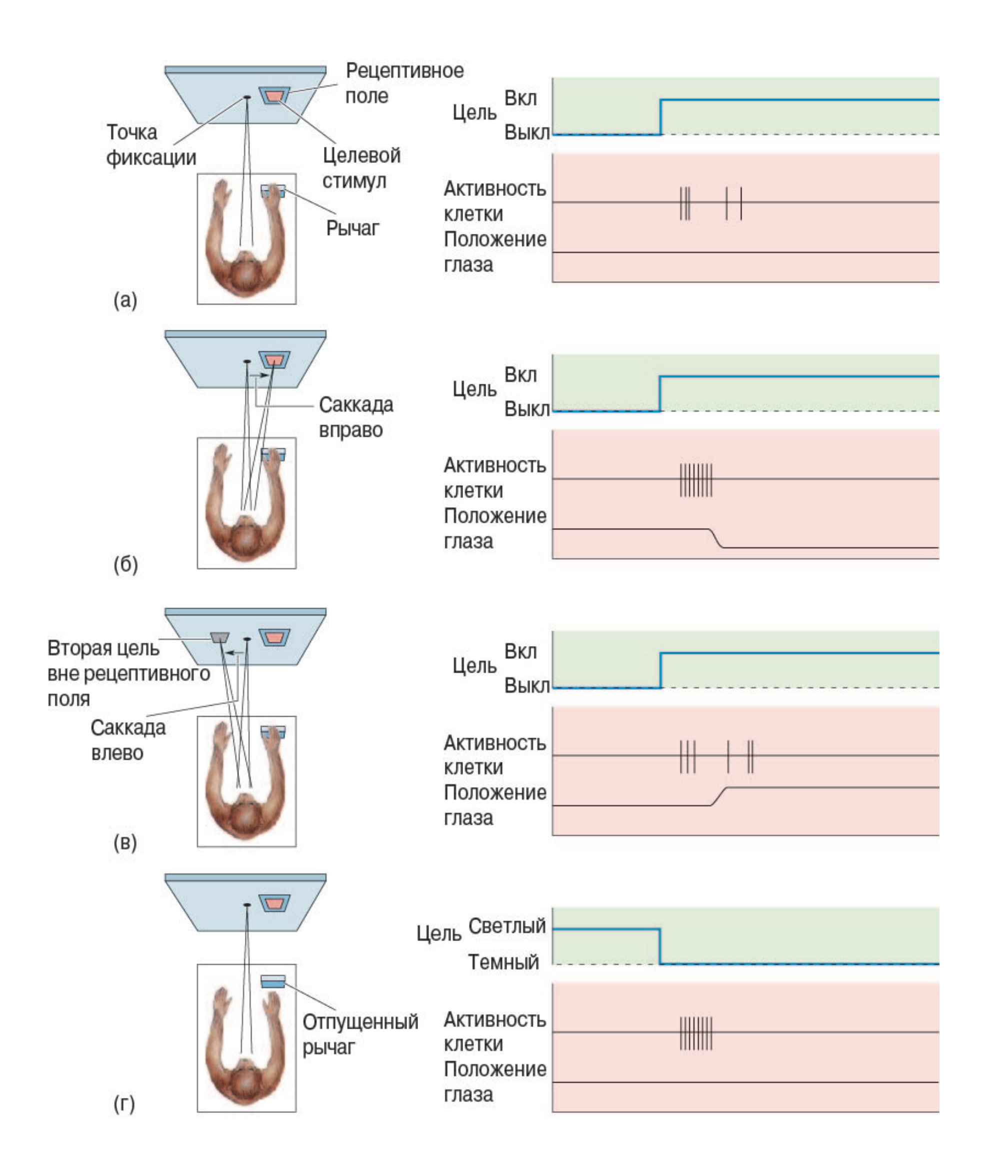


Рис. 21.11. **Влияние внимания на реакцию нейрона задней теменной коры.** (а) Нейрон в задней теменной коре реагирует на целевой стимул в своем поле восприятия. (б) Реакция усиливается, если за представлением цели следует саккадическое движение глаз к цели. (в) Эффект усиления является пространственно-избирательным, поскольку не наблюдается, если саккадическое движение делается в сторону стимула, расположенного за пределами рецептивного поля нейрона. (г) Усиление также наблюдается, если от животного требуется отпустить ручной рычаг, когда периферийное пятно тускнеет. (*Источник:* адаптировано из [*Wurtz*, *Goldberg* and *Robinson*, 1982, p. 128])

Внимание фокусирует рецептивные поля в зоне V4

В увлекательной серии экспериментов Роберт Десимон и его коллеги, работавшие в то время в Национальном институте психического здоровья, выявили удивительное специфическое воздействие внимания на рецептивные поля нейронов в зрительной корковой зоне V4. В одном эксперименте обезьяны выполняли задание "одинаковый–разный" с парами стимулов в рецептивных полях нейронов V4. Например, предположим, что специальная клетка V4 сильно реагировала на вертикальные и горизонтальные полосы красного света в своем рецептивном поле, но не реагировала на вертикальные и горизонтальные зеленые полосы. Красные полосы были "эффективными" стимулами, а зеленые полосы были "неэффективными" стимулами. Пока обезьяна фокусировала взгляд, два стимула (каждый из которых был либо эффективным, либо неэффективным) были на мгновение показаны в разных местах рецептивного поля, а после небольшого перерыва в тех же локациях рецептивного поля были представлены еще два стимула. Во время эксперимента животному давалась подсказка делать свое решение "одинаковый–разный", основываясь на следующих за ними стимулах в одной из двух локаций рецептивного поля. Иными словами, чтобы выполнить задание, животное должно было обратить внимание на одну локацию в рецептивном поле, но игнорировать другую. Животное толкало рычаг рукой в одну сторону, если последовательные стимулы в ожидаемой локации были одинаковыми, и в противоположном направлении, если стимулы были разными.

Давайте представим, что произойдет в эксперименте, если эффективные стимулы появятся в месте, куда было привлечено внимание, а неэффективные стимулы появятся в другом месте (рис. 21.12, *а*). Неудивительно, что нейрон V4 в данной ситуации проявил сильную реакцию, потому что в рецептивном поле находились идеально подходящие "эффективные" стимулы. Затем обезьяне был дан сигнал основывать свое решение об "одинаковом–разном" стимулах в другой локации рецептивного поля (рис. 21.12, *б*). В этом месте были представлены только зеленые неэффективные стимулы. Реакция нейрона должна была быть той же, что и раньше, потому что точно такие же стимулы были в рецептивном поле, не правда ли? Удивительно, но ученые наблюдали обратное. Даже если стимулы были одинаковыми, в среднем реакции нейрона V4 были в два раза слабее, когда внимание животного было привлечено к области в рецептивном поле нейрона, содержащем неэффективные стимулы. Это похоже на то, как если бы рецептивное поле сокращалось вокруг области внимания, понижая реакцию на эффективные стимулы в локации, на которую не обращено внимание. Эффект, зависящий от локации, который внимание оказывает на нейронную активность в этом эксперименте, может быть непосредственно связан с таким же эффектом, о котором мы говорили ранее в эксперименте по обнаружению людей.



Рис. 21.12. **Влияние внимания на зрительную корковую зону V4.** Желтый круг указывает на то, что внимание обезьяны обращено к (а) левой или (б) правой локации в рецептивном поле. Для этого нейрона красные полосы света являются эффективным возбудителем, а зеленые полосы — неэффективным. Хотя стимулы всегда остаются неизменными, реакция нейрона сильнее, когда внимание направлено на эффективный стимул. (*Источник:* адаптировано из [*Moran* and *Desimone*, 1985, p. 782])

Схемы мозга, управляющие вниманием

Мы видели, что внимание оказывает преимущественное влияние на визуальную обработку и изменяет чувствительность зрительных нейронов. Это *последствия* внимания. Сейчас мы обратимся к механизмам мозга, которые *руководят* вниманием, — тема, являющаяся более сложной для изучения, потому что сети задействованных в этом кортикальных и подкорковых структур представлены во всем мозге. Многочисленные эксперименты показали, что схемы мозга, ответственные за саккадические движения глаз, играют важную роль в управлении вниманием. Эта связь соответствует поведению человека, потому что мы выполняем саккадические движения по направлению к объектам, которые являются либо значимыми, либо представляют поведенческий интерес. Мы не будем рассматривать каждую структуру, которая предположительно задействована во внимании, но выделим несколько из них и покажем, как могут быть устроены цепи контроля.

Подушка таламуса, подкорковый компонент

Одна из структур, которая была изучена в связи с возможной ролью в контроле внимания — это **ядро подушки** таламуса. Несколько характеристик скорлупы делают ее интересной. Как и в других областях новой коры, о которых мы говорили, нейроны скорлупы сильнее реагируют, когда обезьяна следит за стимулом в рецептивном поле этого нейрона, чем когда она следит за тем же стимулом, но ее внимание направлено куда-то еще. Кроме того, подушка имеет обратные связи с большинством зрительных корковых зон в затылочной, теменной и височной долях, что дает ей возможность модулировать широко представленную активность коры (рис. 21.13). С этим анатомическим наблюдением согласуется такая находка у обезьян: когда внимание направлено в рецептивное поле подушки таламуса, происходит повышенная синхронизация между активностью нейронов в подушке, зоной V4 и зоной IT. Поскольку подушка обеспечивает поступление сигнала в V4 и IT, предположение заключается в том, что она регулирует поток информации в зонах зрительной коры.

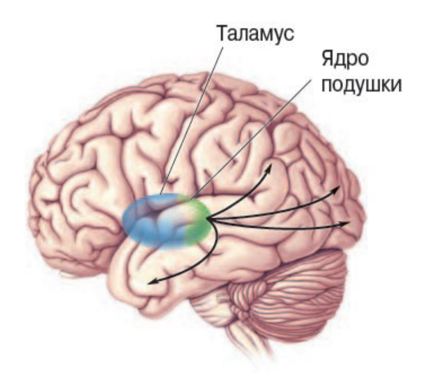


***Рис. 21.13.* Проекции подушки на кору.** Ядро подушки таламуса расположено в заднем таламусе. Оно направляет широкие эфферентные связи в области коры мозга, включая зоны V1, V2, MT, теменную кору и нижнюю височную кору

Люди с поражением подушки реагируют аномально медленно на раздражи-

тели на стороне противоположной поражению, особенно когда на одноименной стороне представлены конкурирующие стимулы. Есть предположения, что такое нарушение отражает снижение способности фокусировать внимание на объектах в противоположном зрительном поле. Подобное явление наблюдалось у обезьян. При одностороннем введении мусцимола, агониста ингибирующего нейромедиатора ГАМК, в ядро подушки активность нейронов подавляется. Поведенческими эффектами инъекции являются трудности при переключении внимания на противоположные стимулы, которые напоминают эффекты при повреждении подушки у людей. Интересно, что введение бикукулина, антагониста ГАМК, по всей видимости, облегчает смещение внимания к противоположной стороне.

Фронтальные глазные поля, движения глаз и внимание

Тирин Мур и его коллеги, работавшие в то время в Принстонском университете, исследовали корковую область лобной доли, известную как **фронтальные глазные поля,** или **FEF (frontal eye fields)** (рис. 21.14). Существуют прямые связи между FEF и многочисленными областями, характеризующиеся тем, что на них влияет внимание, они включают зоны V2, V3, V4, MT и теменную кору. Нейроны FEF имеют *двигательные поля*, которые являются небольшими участками в зрительном поле. При прохождении через FEF электрического заряда достаточной силы глаза быстро делают саккады к двигательному полю возбужденных нейронов.

В одном эксперименте Мур и его коллеги обучили обезьян смотреть на компьютерный дисплей, на котором находилось множество мелких пятен света. Они поместили электрод в FEF и определили двигательное поле нейронов на кончике электрода. Задача животного состояла в том, чтобы зафиксировать взгляд на центре дисплея, но обращать внимание на одно из пятен — "целевое" пятно, определенное экспериментатором. В каждом эксперименте, если целевое пятно тускнело, обезьяна двигала рычаг рукой. Если пятно не тускнело, обезьяна не трогала рычаг. Изменяя уровень освещенности, экспериментаторы измеряли минимальную разницу, или порог света, необходимый обезьяне, чтобы обнаружить затемнение. Задача для обезьян усложнялась с помощью "дезориентирующих" пятен, которые время от времени загорались и гасли (рис. 21.15, *а*).

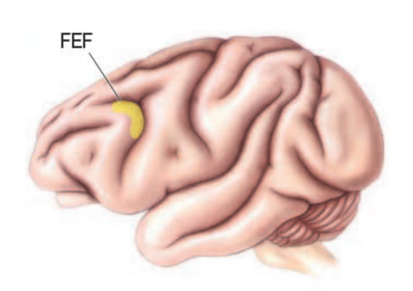


Рис. 21.14. **Фронтальные глазные поля (FEF) у макаки. FEF участвуют в возникновении саккадических движений глаз и могут играть определенную роль в контроле внимания**

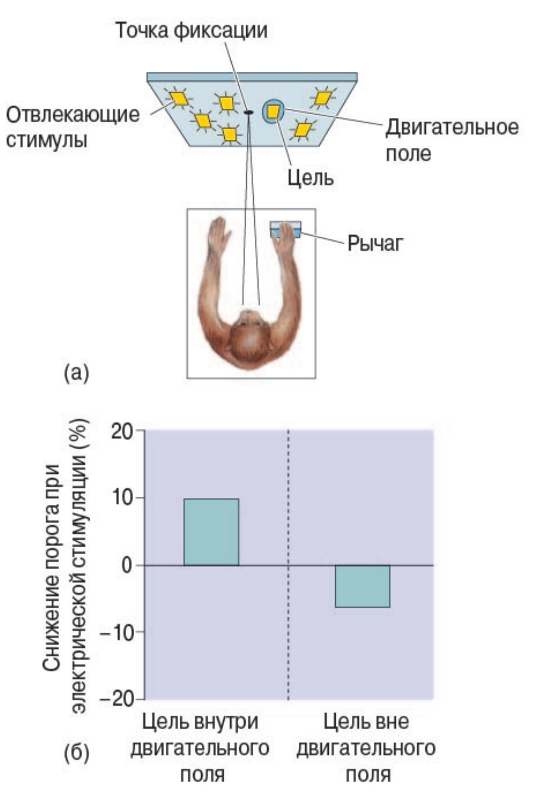


Рис. 21.15. **Стимуляция FEF меняет пороги восприятия.** (а) Обезьяна видит пятна на дисплее; все пятна загораются и гаснут, за исключением целевого пятна. Обезьяна отпускает рычаг, если целевое пятно темнеет. (б) Если целевое пятно находится в двигательном поле исследуемых нейронов, электрическая стимуляция в FEF уменьшает порог разности освещения, необходимый для обнаружения затемнения целевого пятна. Если цель находится за пределами двигательного поля, электрическая стимуляция слегка повышает порог. (*Источник:* адаптировано из [*Moore* and *Fallah*, 2001, fig. 1])

Втайне от обезьяны в отдельных опытах через электрод в FEF пропускали очень слабый электрический ток. Следует отметить, что тока такой интенсивности было недостаточно для того, чтобы направлять глаза к двигательному полю, и животное продолжало смотреть на центральную точку фиксации. Цель эксперимента заключалась в том, чтобы определить, может ли небольшая электрическая стимуляция увеличить способность животного обнаруживать затемнение целевого пятна, своего рода искусственный "толчок" вниманию. Результаты представлены на рис. 21.15, *б*. Гистограмма показала, что, когда целевой стимул находился внутри двигательного поля, пороговое значение разности света, необходимой для обнаружения затемнения цели, было на 10% меньше при электрической стимуляции, чем без

нее. Правая часть этой гистограммы показывает, что производительность не увеличивалась, а могла, наоборот, нарушаться электрической стимуляцией, если цель находилась за пределами двигательного поля (как если бы внимание было обращено на двигательное поле и в противоположную сторону от цели). Как и предполагалось, электрическая стимуляция FEF улучшала производительность точно так же, как и направление внимания. Кроме того, эффект электрической стимуляции проявлялся в специальной локации, так же, как нормальная модуляция внимания.

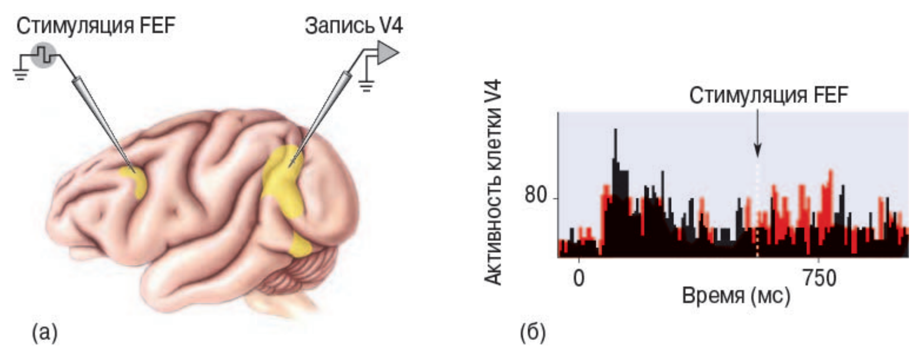


***Рис. 21.16.* Влияние стимуляции FEF на нейронную активность в зоне V4 мозга обезьян.** (**а**) Небольшой электрический ток подается в FEF, и одновременно с этим регистрируется активность нейрона в V4. (**б**) Стимул представлен в рецептивном поле V4 в нулевой момент времени. Гистограмма показывает, что реакция на визуальный стимул достигает пика после короткой задержки, а затем снижается. Через 500 мс в одних экспериментах (красный) FEF электрически стимулируются (стрелка вниз), а в других (черный) не стимулируется. До отметки в 500 мс реакция V4 на визуальный стимул была аналогичной, независимо от того, следовала за ней стимуляция FEF или нет. После отметки в 500 мс реакция V4 была сильнее в опытах со стимуляцией FEF (красный), чем в опытах без нее (черный). (*Источник:* адаптировано из [*Moore* and *Armstrong*, 2003, p. 371])

Если результаты Мура и его коллег означают, что FEF являются частью системы для направления внимания и повышения визуальной производительности в определении локации, то как именно должна работать эта система? Одна из версий заключается в том, что активность FEF, отмечающая местоположение потенциального саккадического движения глаз, возвращается назад в кортикальные области, с которыми она связана, усиливая активность в них. Исследовательская группа Мура проверила эту гипотезу путем записи в области V4 во время электрической стимуляции FEF. Они разместили электроды в двух областях таким образом, что моторное поле нейронов в FEF перекрывало зрительные рецептивные поля нейронов V4. Для возбуждения нейрона V4 использовался визуальный стимул, и после задержки в 500 мс в некоторых экспериментах выполнялась электрическая

стимуляция FEF. На рис. 21.16 показано, что при стимуляции FEF током (недостаточным, чтобы вызвать саккаду), визуальная реакция нейрона V4 была выше (красный), по сравнению с опытами без стимуляции FEF (черный). Без визуального стимула, возбуждающего нейрон V4, не наблюдалось какого-либо влияния стимуляции FEF на реакцию V4, это говорит о том, что повышенная активность V4 была прямым следствием усиления визуальной реакции, а не электрической стимуляции.

Вместе взятые, эксперименты Мура позволяют предполагать, что стимуляция FEF имитирует как физиологическое, так и поведенческое влияние внимания. Другие ученые обнаружили аналогичные результаты с электрической стимуляцией верхнего холмика, иной структуры, участвующей в создании саккадического движения глаз. Эти выводы убедительно доказывают то, что руководящая роль внимания интегрирована в систему, включающую FEF и верхний холмик, которые используются в движении глаз.

Направление внимания с помощью карт салиентности и карт приоритетов

В поиске мозговых процессов, участвующих в направлении внимания, мы должны учитывать, как восходящее внимание, вызванное стимулом, так и нисходящее внимание, которое перемещается к объектам поведенческой важности. Распространенная в данный момент гипотеза, которая объясняет то, как некоторые визуальные характеристики привлекают ваше внимание (например, желтый одуванчик, окруженный зеленой травой), называется **картой салиентности** — идея, представленная Лораном Итти и Кристофом Кохом в Кальтехе. В отличие от карты мозга, показывающей локацию объектов, карта салиентности отображает местоположение характерных особенностей. Эта концепция проиллюстрирована на рис. 21.17. В главе 10 (том 2) мы показали, что зрительная система содержит нейроны, избирательные к различным атрибутам стимула, например ориентации, цвету и движению, и что организация зрительной коры основана на этих характеристиках (например, ориентационные колонки). Первый уровень модели карты значимости представлен картами отдельных характеристик, определяющими области высокого контраста характеристик (например, изменения направления движения от направо до налево или переход от красного к зеленому). С помощью нейронных взаимодействий внутри карты определенный вид конкуренции может подавлять реакции, связанные с характеристиками, владеющими меньшей контрастностью. Локации высокой контрастности карт каждой характеристики анализируются затем картой значимости, которая включает области с высокой контрастностью, независимо от специфики характеристик. Соперничество между локациями с высокой контрастностью приводит к выигрышным

локациям, к которым перемещается внимание. Чтобы удержать внимание от зацикливания на одной, наиболее важной локации, "торможение возвращения" все же не дает выигрышной локации внимания постоянно оставаться неизменной.

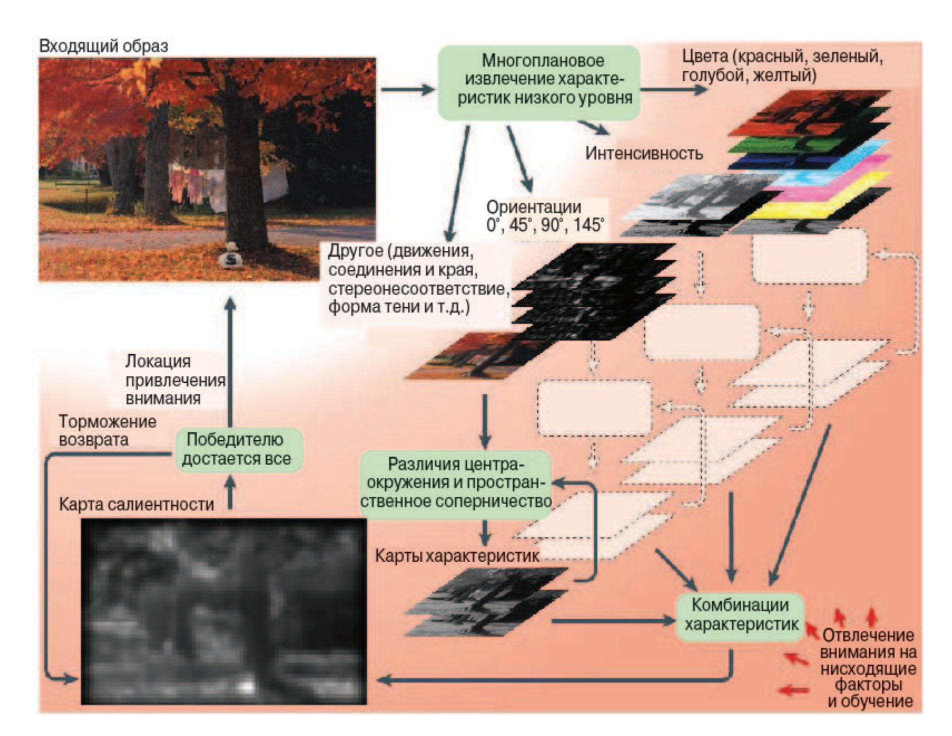


Рис. 21.17. **Управление вниманием с помощью карты характерных особенностей.** Влиятельная гипотеза о руководстве внимания заключается в том, что мозг использует карту характерных особенностей для определения того, где и на что мы должны обратить внимание. Визуальный входящий сигнал анализируется нейронами, чувствительными к пространственным измерениям элементов стимула и другим его характеристикам, таким как цвет, интенсивность, ориентация, движение и т.д. Карты этих отдельных свойств определяют, где находятся изменения характерных особенностей в каждом параметре, например переход от одного цвета к другому, от света к темноте или к контурам с разными ориентациями. Карты характеристик объединены в карту характерных особенностей, которая определяет "победителя" — самый выдающийся объект среди всех карт характеристик, который станет следующим местом привлечения внимания, в данном случае это мешок с деньгами. Чтобы система не зацикливалась на одном характерном объекте, обратная связь "торможения возвращения" гарантирует, что действующая цель внимания не станет следующей. Как указано в правом нижнем углу, внимание также зависит от нисходящих факторов. (*Источник:* [*Itti* and *Koch* 2001, fig. 1])

Как было сказано, эта модель учитывает только восходящее направление внимания. Мы можем добавить нисходящую модуляцию внимания к модели, изображенной на рис. 21.17, введя нисходящий когнитивный сигнал в карту характеристик ("Я ищу друга в красной шляпе") или в карту значимости ("Я помню, что важная фигура находится на правой стороне страницы учебника"). С этим дополнением наша модель теперь указывает не просто на значимость (восходящее свойство стимулов), но и на приоритет внимания. **Карта приоритетов** – это карта, показывающая места, на которые должно быть направлено внимание, основываясь на характерных особенностях стимула и когнитивном сигнале. Другими словами, карта приоритетов – это карта характерных особенностей и нисходящего внимания.

Карта приоритетов в теменной доле

Карты салиентности и карты приоритетов изучались в зрительных зонах коры (например, V1, V4), а также в областях коры в теменной и лобной долях. В серии исследований Майкл Голдберг из Колумбийского университета, Джеймс Бисли из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе и их коллеги показали, что **латеральная интрапариетальная кора** (**зона LIP**), по-видимому, выстраивает карту приоритетов, основанную как на восходящих, так и нисходящих сигналах (рис. 21.18). Зона LIP играет важную роль в управлении движениями глаз – функции, явно связанной с управлением вниманием. Повреждения в теменной коре также связаны с **синдромом игнорирования,** который выражается в неспособности человека обращать внимание на половину своего окружения (врезка 21.2).

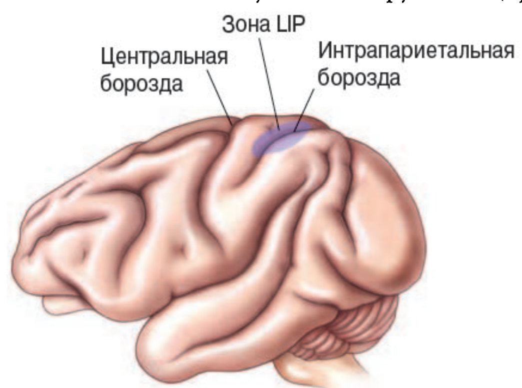


***Рис. 21.18.* Зона LIP, скрытая в интрапариетальной борозде мозга макаки.** Нейроны LIP участвуют в направляющих движениях глаз и внимании



Врезка 21.2. **Это интересно**

Синдром одностороннего пространственного игнорирования

В главе 12 мы кратко упомянули *синдром одностороннего пространственного игнорирования*, при котором человек игнорирует объекты, людей, а иногда и собственное тело с одной стороны от центральной точки взгляда. По некоторым утверждениям, этот синдром является односторонним отсутствием внимания. Проявления синдрома игнорирования могут быть настолько странными, что в них трудно поверить, если не наблюдать их лично. В легких случаях изменение поведения может быть незаметным для рядового наблюдателя. Но в тяжелых случаях пациенты ведут себя так, словно половина Вселенной больше не существует. Они могут брить только одну половину своего лица, чистить зубы только с одной стороны, одевать только одну половину своего тела и есть пищу только с одной стороны тарелки.

Так как синдром игнорирования гораздо реже встречается после поражения левого полушария, его изначально изучали как игнорирование левой половины пространства вследствие поражения коры правого полушария. Кроме игнорирования объектов с левой стороны, некоторые пациенты демонстрируют их отрицание. Например, они могут говорить, что их левая рука не парализована или в самых тяжелых случаях отказываются верить, что их левые конечности являются частью их тела. Вернитесь к рис. 12.24, как к типичному примеру искаженного восприятия пространства у этих пациентов. Если их попросить что-либо нарисовать, они могут заполнить рисунками всю правую половину листа, оставляя левую половину пустой. Крайне драматичный пример — показанные на рис. А картины, написанные художником по мере его восстановления после инсульта.

Если пациентам с синдромом игнорирования предлагают закрыть глаза и указать на среднюю линию их тела, они, как правило, указывают слишком далеко вправо, как если бы происходило сужение левой половины. Если им завязать глаза и попросить исследовать объекты, разложенные перед ними на столе, пациенты ведут себя нормально, исследуя объекты справа, но бессистемно, исследуя их слева. Все эти примеры указывают на проблему в отношении с окружающим пространством.

Синдром игнорирования чаще всего связан с поражениями в задней теменной коре правого полушария. Кроме того, он, как было отмечено, может возникать после повреждения префронтальной коры правого полушария, поясной коры и других областей. Предположительно задняя теменная кора участвует в отслеживании объектов, находящихся в разных местах в окружающем по отношению к человеку пространстве. Если это так, то синдром игнорирования может быть нарушением способности к переключению внимания. Одним из доказательств, подтверждающих эту гипотезу, является то, что объекты в правом поле зрения пациентов с синдромом игнорирования иногда выше нормального привлекают внимание, и пациенты могут испытывать трудности, отвлекая внимание от объекта на этой стороне.

Неясно, почему синдром чаще возникает после повреждения правого, чем левого полушария, по-видимому, оно является доминирующим в понимании пространственных отношений и, как было показано в исследованиях с разделенным

мозгом, при решении сложных головоломок. Эти выводы сопоставимы с большей потерей пространственного чутья после поражения правого полушария. Одна из гипотез гласит, что левое полушарие участвует в привлечении внимания к объектам, расположенным в правом поле зрения, тогда как правое полушарие участвует в привлечении внимания к объектам, находящимся в левом и правом полях зрения. Даже если данная гипотеза учитывает асимметричные эффекты поражений левого и правого полушарий, в настоящее время имеются лишь косвенные доказательства ее правоты. Одна из последних загадок синдрома игнорирования: почему через несколько месяцев происходит частичное или полное выздоровление (обратите внимание на восстановление на примере создания автопортретов).

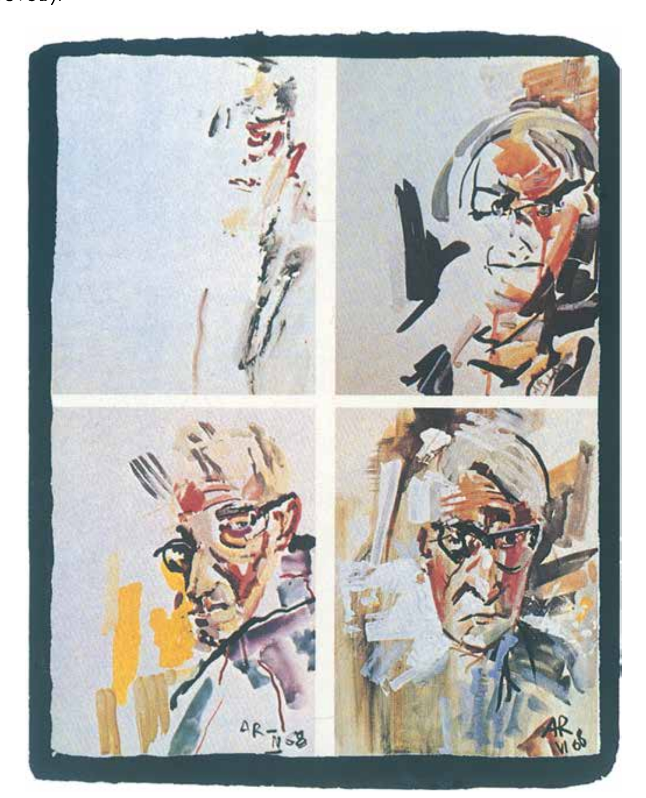


Рис. А. Автопортреты по мере восстановления после инсульта, вызвавшего синдром игнорирования. Через два месяца после перенесенного инсульта, затронувшего теменную кору с правой стороны, художник написал портрет (вверху слева). Левая сторона лица на нем практически отсутствует. На портрете, написанном через три с половиной месяца после инсульта, есть некоторые детали с левой стороны, но их не так много, как на правой стороне (вверху справа). Через полгода (внизу слева) и девять месяцев (справа внизу) после инсульта на левой стороне картины появляется все больше деталей (*Источник:* [*Posner* and *Raichle*, 1994, p. 152])

Эксперимент, который демонстрирует эффект салиентности в LIP, сродни эксперименту, который можно провести, войдя в знакомую комнату: вы можете не заметить старый диван или светлую покраску стен в гостиной своего дома, но ваше внимание будет приковано к новому щенку, прыгающему на полу. В эксперименте обезьяне сначала показывают компьютерный дисплей, а нейрон в зоне LIP, как показано, реагирует, когда объект, скажем, звезда, попадает в его рецептивное поле (рис. 21.19, *а*). Во втором эксперименте на дисплее компьютера расположено восемь объектов, один из которых — звезда. Животное изначально фиксирует зрение в нижней части дисплея так, что рецептивное поле LIP-нейрона не охватывает ни один из объектов. Когда точка фиксации перемещается в центр дисплея, животное делает саккаду, которая проецирует звезду в рецептивное поле. На рис. 21.19, *б* показана слабая реакция, возникающая в этой ситуации. В третьем эксперименте животное фиксировало взгляд на том же самом месте в нижней части дисплея компьютера, и показывались все стимулы, за исключением звезды (ни один из стимулов не находился в рецептивном поле). Затем примерно за 500 мс до того, как животное сделало саккаду к центральной точке фиксации, загоралась звезда. Когда на экране включалась центральная точка фиксации, животное делало к ней саккаду, а нейрон интенсивно реагировал на звезду (рис. 21.19, *в*). Обратите внимание, что в этой последней версии эксперимента звезда не попадала в рецептивное поле при включении. К тому времени, когда глаза двигались, а звезда попадала в рецептивное поле, восемь объектов на дисплее были идентичны второму эксперименту. По-видимому, большая реакция в третьем эксперименте является следствием включения звезды непосредственно перед тем, как она вошла в рецептивное поле. Гипотеза заключается в том, что появление стимула захватывает внимание животного и усиливает реакцию нейрона LIP. Этот эффект согласуется с картой салиентности в зоне LIP, в которой реакция нейрона сильно модулируется выделяющимся стимулом.

Воздействие нисходящего внимания выявляет вариант этого эксперимента. Это исследование использует те же восемь стимулов, но теперь все они всегда видны (нет вспыхивающих стимулов). Как и раньше, животное фиксирует взгляд в точке на компьютерном дисплее так, что ни один из стимулов не находится в рецептивном поле. Небольшой сигнальный стимул загорается и гаснет, и это указывает животному на то, какой из восьми стимулов имеет поведенческое значение в этом эксперименте. В показанном на рисунке случае нейрон LIP не реагирует на сигнальную звезду, потому что она расположена за пределами его рецептивного поля (рис. 21.20, *а*). Затем точка фиксации перемещается в центр дисплея, а обезьяна делает саккаду к этому месту, перенося звезду в рецептивное поле, и нейрон реаги-

рует на звезду (рис. 21.20, *б*). Наконец животное делает саккаду к стимулу, звезде, и реакция LIP прекращается (рис. 21.20, *в*). Сравните этот паттерн реакции с тем, который наблюдался при идентичных стимулах, когда сигнал не соответствовал стимулу, который попадал в рецептивное поле. Как и раньше, реакция на сигнал, в данном случае — треугольник, а не звезда, — отсутствовала (рис. 21.20, *г*). Когда животное делает первую саккаду, звезда попадает в рецептивное поле, но реакция гораздо слабее, чем раньше (рис. 21.20, *д*). Наконец животное делает вторую саккаду к треугольнику (рис. 21.20, *е*).

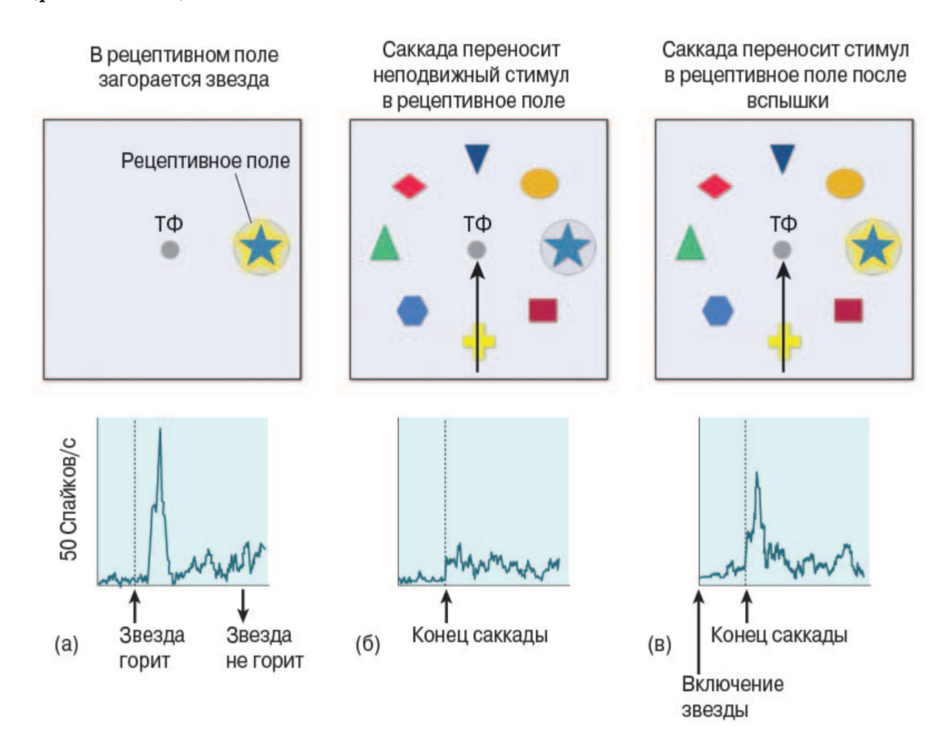


Рис. 21.19. **Доказательства существования восходящей карты приоритетов в зоне LIP.** (а) LIP-нейрон реагирует, когда в его перцептивном поле возникает эффективный стимул — звезда. (б) LIP-нейрон слабо реагирует, если все восемь стимулов присутствуют перед тем, как саккада переносит звезду в рецептивное поле нейрона. (в) Если звезда включалась за 500 мс до саккады, нейроны LIP генерировали сильную активность после саккады. ТФ — точка фиксации. (*Источник:* адаптировано из [*Bisley* and *Goldberg*, 2010, fig. 2])

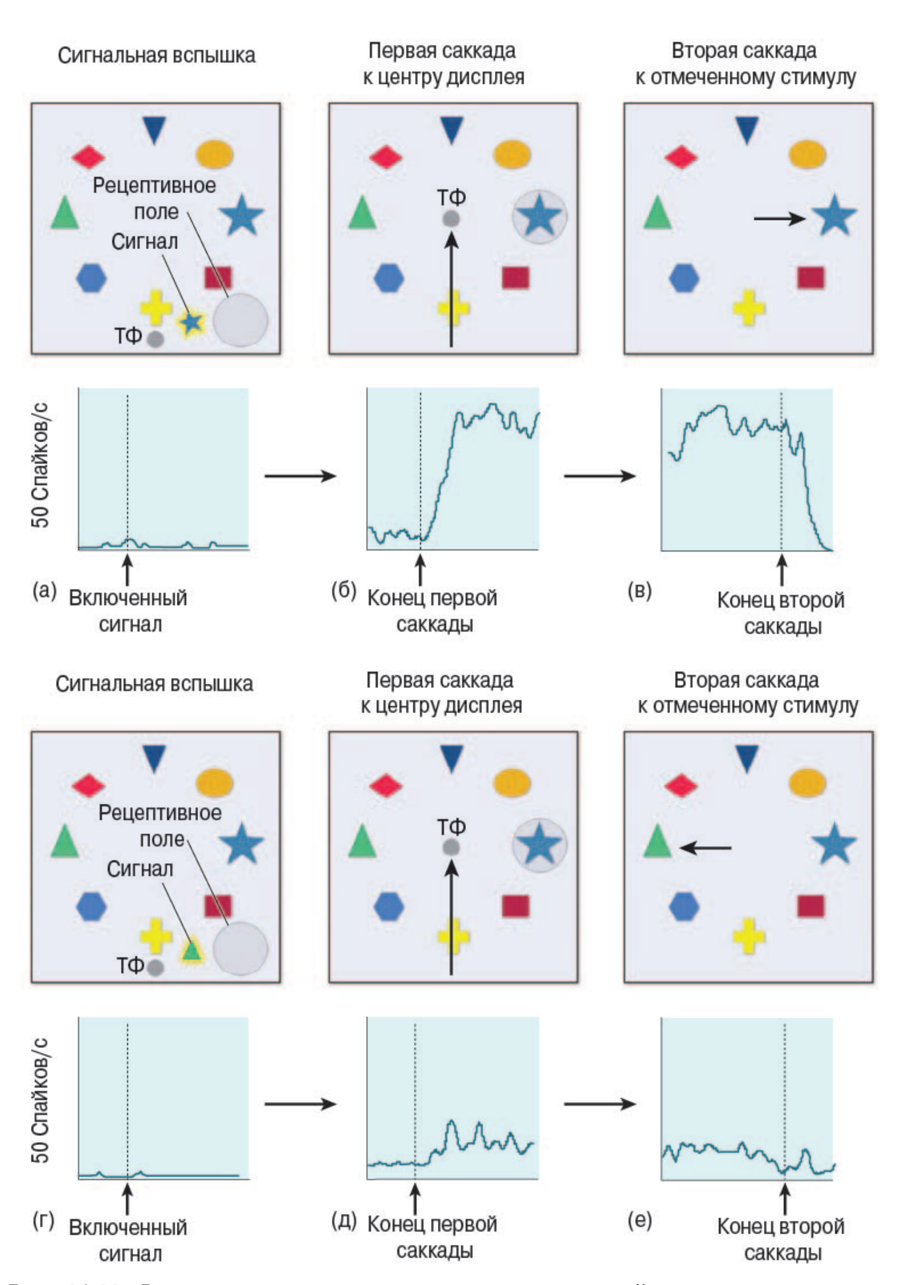


***Рис. 21.20.* Доказательства существования нисходящей карты приоритетов в зоне LIP.** (а) Маленький сигнал в форме звезды зажигается, чтобы сообщить обезьяне, какой стимул является важным. Подсказка находится за пределами рецептивного

поля и не вызывает реакции в нейроне LIP. (б) Первая саккада делается к центру компьютерного дисплея, перенося звезду-стимул в рецептивное поле. Нейрон реагирует на звезду. (в) Обезьяна делает вторую саккаду к отмеченной подсказкой звезде-стимулу. (г) В этом втором эксперименте с тем же нейроном LIP, сигналом является треугольник. (д) Значительно сокращается реакция на звезду, когда сигналом является треугольник. (е) Саккады обезьяны к отмеченному стимулу-треугольнику. (*Источник:* адаптировано из [*Bisley* and *Goldberg*, 2010, fig. 4])

Следует отметить, что, как в первом, так и во втором экспериментах, было условие, при котором животное делало саккаду, переносящую постоянный (не освещавшийся ранее) стимул звезды в рецептивное поле. Из рис. 21.19 мы можем сделать вывод, что без чего-то подобного вспышке света, увеличивающей значимость звезды, нейрон LIP не особо реагирует на нее в своем рецептивном поле. На рис. 21.20, *б* показана гораздо более сильная реакция, чем на рис. 21.20, *е*, предположительно из-за нисходящего сигнала, информирующего LIP-нейрон, что в предыдущем случае звезда была важна (в планировании последней саккады), даже несмотря на то, что она не загорается. Различные эксперименты в этом направлении предполагают, что нейроны LIP несут информацию, соответствующую карте приоритетов зрительного внимания.

Лобно-теменная сеть внимания

По мере того как все больше становится известно об областях мозга, на которые влияет внимание, и областях, которые предположительно хранят карты салиентности или карты приоритетов, возникает схема цепей, задействованных во внимании. Участвующие в ней зоны головного мозга образуют **лобно-теменную сеть внимания** (рис. 21.21).

При восходящем внимании сигнал из зрительных зон в затылочных долях достигает зоны LIP, где первым важным шагом может стать создание карты салиентности, основанной на заметных объектах в поле зрения (см. рис. 21.21, *а*). Фронтальные глазные поля также содержат карту салиентности, но информация о характерных особенностях передается туда уже после LIP. Благодаря обратной связи со зрительными зонами и структурами, связанными с движением глаз, зрительная обработка характерных объектов улучшается, и глаза могут проецировать объект в центральную ямку.

Нисходящий контроль внимания направляется поведенческими целями, и это соответствует тому, что корковые области в лобной доле оказываются решающими. Записи активности в разных областях мозга показывают, что влияние внимания имеет временну́ю последовательность, и встречается сначала в лобной доле (префронтальная кора и фронтальные глазные поля), за которой следуют соответственно зоны LIP, V4 и MT, V2, а затем V1 (см. рис. 21.21, *б*). Причинные связи в этих областях мозга все еще

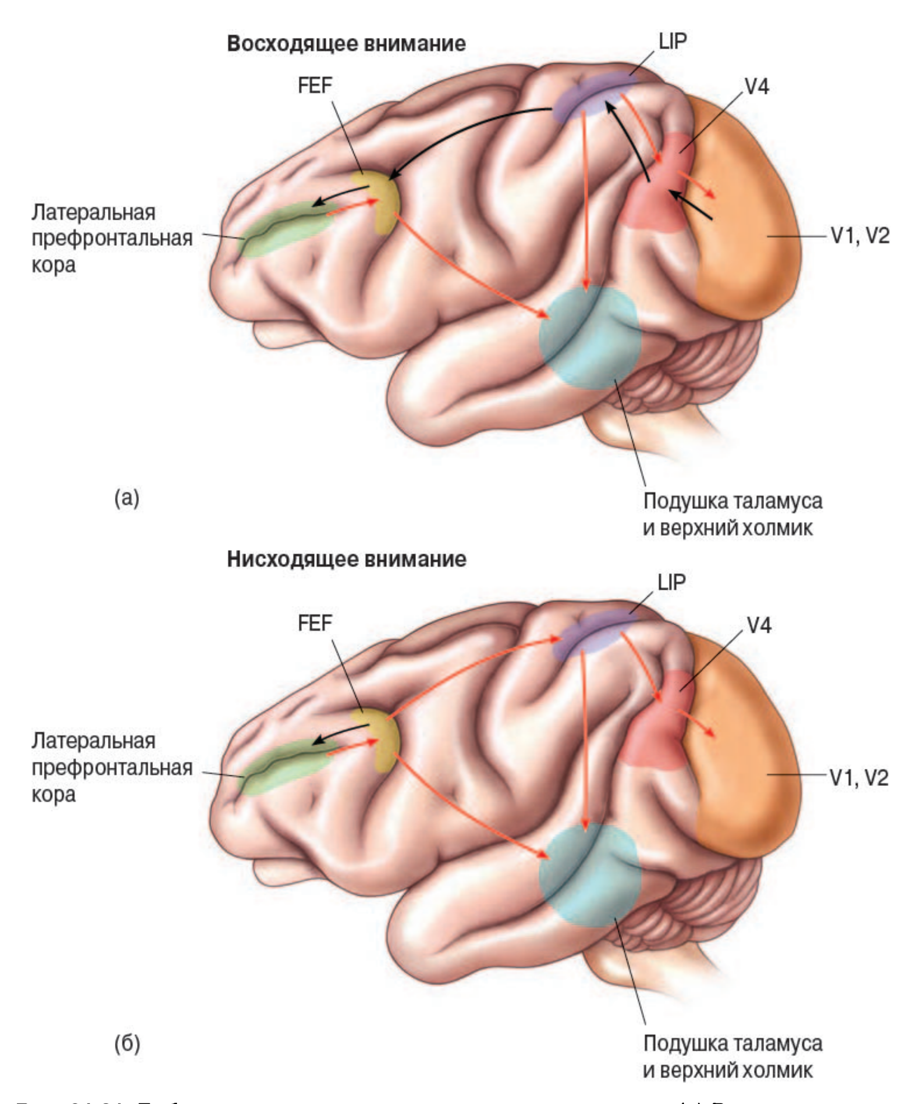


Рис. 21.21. **Лобно-теменная сеть внимания в мозге макаки**. (а) В восходящем внимании информация о выделяющемся объекте передается из зрительных зон, расположенных в затылочной доле, в зону LIP, где создается карта салиентности. Первые сигналы внимания также видны в префронтальной коре и фронтальных глазных полях, взаимодействующих с LIP. Сигналы, отправленные из LIP и FEF, могут направлять глаза и улучшать зрительную обработку в затылочной зрительной коре. (б) В нисходящем внимании области лобной доли демонстрируют модуляцию внимания на начальных стадиях, а сигналы, отправленные в другие структуры, влияют на движения глаз и восприятие. Черные стрелки — восходящие сигналы; красные стрелки — нисходящие сигналы

исследуются, но мы можем утверждать, что поведенческие цели устанавливаются в лобной и теменной областях, информация для создания карты приоритетов обрабатывается в LIP и FEF, а модуляция в зрительных зонах коры усиливает восприятие избранных объектов. Некоторые из этих областей мозга, включая LIP, FEF и верхний холмик, также служат для направления саккадических движений глаз, давая возможность тщательно исследовать объекты, выделенные вниманием.

СОЗНАНИЕ

В предыдущих главах мы обсуждали сенсорные системы, через которые информация о мире поступает в наш мозг. Чтобы содействовать поведенческим целям, мы фокусируем свое внимание на небольшой части обширной сенсорной информации. Предположительно другие животные идут на похожий компромисс: широко контролируют сенсорную информацию при низком разрешении, возможно, с помощью сети пассивного режима активности, или отфильтровывают б*о*льшую часть входящих данных и обращают внимание только на информацию, необходимую в настоящий момент, при более высоком разрешении. Рассмотрим следующий шаг в цепочке событий мозга — осознанное понимание окружающего нас мира.

Будет справедливо отметить, что в своем отношении к сознанию нейробиологи, как правило, *материалисты*, подразумевая, что сознание возникает из физиологических процессов: как и любой другой продукт мозга, сознание можно полностью понять, основываясь на структуре и функции нервной системы. Альтернативой материализму является *дуализм*, который утверждает, что разум и тело — разные вещи, и одно нельзя полностью объяснить, исходя из второго (т.е. сознание нельзя полностью объяснить физическими процессами). Если допустить, что сознание базируется на стандартных физических принципах, логическим следствием будет то, что однажды станет возможным создание механизма, обладающего сознанием.

Что такое сознание

Природа человеческого сознания — проблема, которая на протяжении многих веков досаждает философам и ученым. С самого начала здесь кроются проблемы: даже само определение сознания неоднозначно. Достаточно сказать, что на протяжении многих лет предлагались многочисленные определения и модели сознания. Наша цель состоит в том, чтобы не впасть в это противоречие. Однако рассмотрение ряда основополагающих вопросов приведет нас к обсуждению некоторых нейрофизиологических исследований сознания, которые могут быть плодотворными. Подумайте о контекстах, в которых мы используем это слово. Мы говорим, что

человек, которому дали общий анестетик, или который спит, пребывает без сознания, и что сознание возвращается, когда он просыпается. Если в один прекрасный день мы понимаем, что наша прическа выглядит странновато, мы проявим самосознательность. Говорят, что у человека под влиянием галлюциногенных препаратов наблюдается состояние нарушенного сознания. Когда длинноволновый свет воздействует на нашу сетчатку, мы сознательно ощущаем красный цвет. Но означает ли "сознательный" всегда одно и то же в этих примерах? Кажется, мы используем это слово по-разному, и понимание этих аспектов сознания может включать в себя разные направления найронаучных запросов.

В 1995 г. философ Дэвид Чалмерс из университета Калифорнии в Санта-Круз предложил различие, которое может быть полезной стартовой точкой. Он выделил категории, которые назвал простыми и трудными проблемами сознания. То, что Чалмерс имел в виду под **простыми проблемами сознания**, — это явления, которые, как представляется, отвечают стандартной научной методологии. Например, в чем разница между состояниями бодрствования и сна? Мы не знаем полного ответа на этот вопрос, но, как отмечалось в главе 19, исследования открывают многое и могут когда-нибудь полностью определить характер сознательного бодрствования. Другой пример можно взять из исследований внимания. Иногда говорят, что мы осознаем то, на что обращаем внимание. Таким образом, эксперименты с вниманием могут поведать нам что-то о сознании. Другие функции мозга, которые могут дать нам понимание сознания, включают в себя нашу способность интегрировать информацию из сенсорных систем, принимать решения о сенсорном входе и т.д.

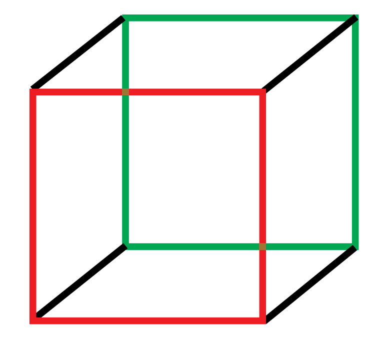
Трудными проблемами сознания являются сами переживания. Мы переживаем эмоцию, которая зовется радостью, ощущаем звуки саксофона, видим синий цвет. Почему и как эти субъективные переживания возникают в результате физических процессов? Когда ребенок плачет, успокаивающее прикосновение матери вызывает некий паттерн активности в мозгу ребенка, но почему внутреннее это переживание является приятным, в отличие, например, от чувства боли, запаха сожженного тоста или звука автомобильного гудка? Мы можем искать нейронную активность, связанную с этими переживаниями (простая часть проблемы), но понимание, почему переживание является тем, чем оно ощущается — намного сложнее. На самом деле ни одна из тех проблем, которые мы упомянули, не является простой; возможно, правильнее было бы назвать их трудными проблемами сознания и невозможными проблемами! Во всяком случае мы здесь ограничимся обсуждением "простых" проблем.

Нейронные корреляты сознания

На протяжении веков изучение сознания находилось в руках философов: общепризнанно считалось, что оно скрыто вне досягаемости экспериментальной науки. За последние годы это отношение изменилось, и группы ученых прокладывают свой путь сквозь сложный ландшафт сознания. Чтобы продвигаться вперед, мы должны задавать вопросы, которые дают некоторую надежду на решение, а не исходить непосредственно из загадок внутренних переживаний. Кристоф Кох и Фрэнсис Крик, которые были удостоены Нобелевской премии за исследование структуры ДНК, стали двумя первооткрывателями, работавшими вместе над распространением нейронаучного подхода к изучению сознания (врезка 21.3). Кох определил **нейронные корреляты сознания (НКС)** как минимальные нейронные явления, достаточные для специфического сознательного восприятия. Другими словами, что должно произойти и в каких из ваших нейронов, чтобы вы испытали вкус клубники или чувство радости?

Общепринятый экспериментальный подход начинается с представленных перед глазами визуальных образов, которые можно увидеть двумя различными способами, или бистабильных изображений. Широко известные примеры показаны на рис. 21.22. Вопрос, который нас интересует, заключается в том, что происходит с мозговой активностью, когда человек или животное переключается с одного восприятия на другое?





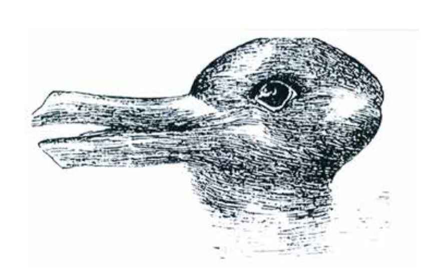
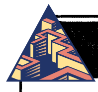


Рис. 21.22. **Бистабильные образы можно воспринимать двумя различными способами.** (а) Иллюзия “ваза-лицо”. (б) В кубе Неккера ближайшей поверхностью к наблюдателю может казаться либо та, что окрашена красным цветом, либо окрашенная зеленым цветом. (в) Утка или кролик?



Врезка 21.3. Дорогой открытий



Отслеживание нейронных отпечатков сознания

Кристоф Кох

Мою жизнь полностью поменял совершенно обычный случай, произошедший летом 1988 г., когда я преподавал в летней школе Вудс-Хоул в Кейп-Коде. Я принял аспирин, но зубная боль не прошла. Лежа в кровати, я не мог спать из-за пульсирующей боли в нижнем коренном зубе. Пытаясь отвлечь себя от боли, я стал думать, почему мне так больно. Я знал, что воспаление зубной пульпы посылает электрическую активность по одной из ветвей тройничного нерва. После того как сигнал проходит через несколько релейных станций, нейроны новой коры становятся активными и разряжают свои электрические импульсы. Такая биоэлектрическая активность в этой части мозга происходит параллельно с осознанием боли, которое включает это ужасное, ноющее чувство. Но как этот физический процесс может запускать иллюзорные, нефизические чувства? Это просто кучка ионов Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+} и так далее, двигающихся через мембраны, которая, в принципе, ничем не отличается от аналогичных ионов, бегающих по моей печени, или электронов, движущихся в транзисторном разъеме моего ноутбука и из него. Как физик, я знал, что ни квантовая механика, ни общая теория относительности, две самые мощные научные теории, которым должна подчиняться всякая материя, не содержат никаких упоминаний о сознании. В силу какого естественного закона высоко возбудимый кусок организованной материи может источать что-то нефизическое и порождать субъективные состояния, эфемерные чувства? Таким образом, моя зубная боль в тот далекий летний день в качестве моей путеводной звезды направила меня в сторону изучения океана сознания и мозга.

Я начал заниматься тем, что переросло в 16-летнее сотрудничество с Фрэнсисом Криком в Институте Солка в Ла-Хойя, Калифорния. В написанных вместе более чем 20 статьях (и глав книг) мы выступали за эмпирическую исследовательскую программу, направленную на выделение тех нейронов и областей мозга, которые участвуют в формировании определенного содержания сознания, например различении горизонтальной и вертикальной решетки или в определении цвета как красного, а не, скажем, зеленого. Мы чувствовали, что независимо от того, какую философскую позицию люди принимают в отношении проблемы разума и тела, обнаружение таких нейронных коррелятов было бы важным шагом на пути к завершенной теории сознания.

Еще в 1990 г., опубликовав первую статью по этой теме, мы с Фрэнсисом вдохновились подтверждающим открытием Вольфа Сингера и Чарли Грея из Франкфурта, Германия, синхронизировавших паттерны осцилляций нейронов в зрительной коре кошки, посылавших сигналы с частотой 40 Гц. Мы утверждали, что эта так называемая “гамма-групповая” активность была одной из отличительных черт сознания. Однако на самом деле все оказалось более сложным. Сегодня известно, что такая ритмичная активность, широко распространенная в коре головного мозга всех исследованных видов, вероятно, более тесно связана с избирательным вниманием, чем с сознанием, хотя эти два процесса зачастую тесно взаимосвязаны.

Мы бесконечно спорили между собой и с небольшим кругом коллег — Никосом Логотетисом, Вольфом Сингером, Дэвидом Чалмерсом, Патрицией Черчленд, Джулио Тонони, В.С. Рамачандраном и многими другими, желающими публично выражаться об этой прежде табуированной теме — нервных клетках и их цепях — как тех, которые должны были участвовать в сознании, так и тех, что порождают бесчисленные формы бессознательного поведения (которые мы назвали "системами зомби"), такие как скоростная печать, движения глаз, управление конечностями в динамическом окружении и т.д. Сегодня изучение нейронных механизмов, лежащих в основе состояний и содержимого сознания, проводится многими учеными как в клинике, так и лаборатории, но в 1990 г. это помогло мне сделать знаменитого биолога — Нобелевского лауреата своим соавтором (еще до получения им этого высокого звания).

Мы продолжали работать с Фрэнсисом до самой его смерти 28 июля 2004 г. За два дня до этого он позвонил мне по дороге в больницу и спокойно сообщил, что задерживается его комментарий к рукописи нашей последней статьи (о довольно туманной области мозга под названием *ограда*, или *клауструм,* — вытянутом листе нейронов под неокортексом — и его предполагаемой роли в сознании). Одиль Крик, его жена, рассказала, как в последние часы перед смертью Фрэнсис в бреду говорил о быстро активируемых нейронах ограды — он оставался ученым до конца. Сегодня, когда я пишу эти строки, вышла очередная публикация клинического исследования пациента с эпилепсией. Неврологи стимулировали мозг пациента имплантированными электродами, чтобы обнаружить местоположение, где возникали его судороги. Один электрод, расположенный поблизости к левой ограде, немедленно выключил сознание пациента, и делал это многократно и обратимо, все время, пока продолжалась электрическая стимуляция. Пациент замирал, становился невосприимчивым к командам и позже ничего не помнил об этих эпизодах. Это бы так понравилось Фрэнсису, всегда жаждущему доказательств!

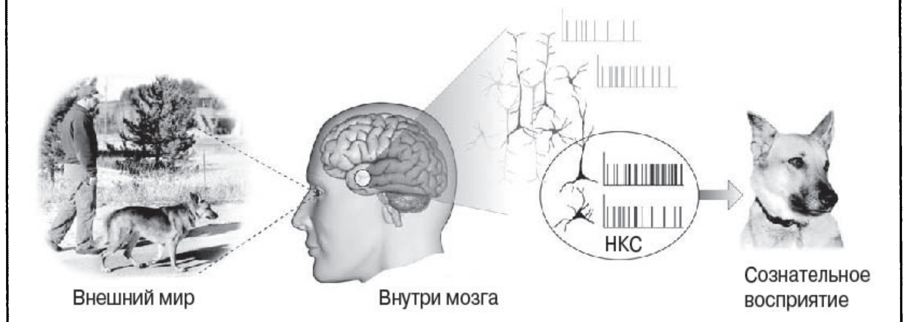


Рис. А. **Нейронные корреляты сознания (НКС) определяются как минимальные электронные события, достаточные для сопровождения любого конкретного сознательного восприятия (в данном случае — это наблюдение за немецкой овчаркой). (*Источник:* изображение предоставлено Christof Koch)**

Дополнительная литература

Koubeissi MZ, et al. 2014. Electrical stimulation of a small brain area reversibly disrupts consciousness. *Epilepsy and Behavior* 37: 32–35.

Например, на рис. 21.22, *в* в какой-то момент вы видите кролика, а позже утку (но не то и другое одновременно). Поскольку изображение всегда одинаково, гипотеза состоит в том, что изменения в нейронной активности, которые коррелируют с изменениями в восприятии, могут быть связанными с нашим сознательным пониманием одного или другого объекта. Эксперименты в этом направлении проводились как на животных с помощью записей одиночных нейронов, так и на людях с помощью с ПЭТ и фМРТ.

Нейронные корреляты изменения восприятия в бинокулярной конкуренции

Бинокулярная конкуренция – это визуальный эффект, который полезен при изучении нейронной основы сознательного восприятия. В **бинокулярной конкуренции** два глаза видят разные изображения, и осознание восприятия чередуется между этими двумя изображениями. Например, если один глаз видит вертикальные линии, а другой видит горизонтальные линии, человек будет воспринимать чередование между вертикальными линиями, горизонтальными линиями и время от времени наложение предыдущих двух изображений. Два изображения всегда остаются одинаковыми, и оба глаза всегда открыты, тогда что и где именно в мозгу переключает эти изображения?

Эксперимент в этом направлении был проведен Дэвидом Шайнбергом и Никосом Логотетисом, работающими в то время в медицинском колледже Бейлора. Были проведены записи активности нейронов в нижней теменной коре (зона IT), которую мы представили ранее в главе 10 (том 2) как зрительную зону высшего порядка. Вместо вертикальных и горизонтальных линий (или уток и зайчиков) были использованы стимулы, которые возбуждали нейроны IT. Перед экспериментом обезьяну научили тянуть левый рычаг, если она увидела объект из “левой группы объектов”, и правый рычаг, если она видел объект из “правой группы объектов”. В эксперименте, показанном на рис. 21.23, левая группа объектов состояла из изображений звездных вспышек, а правая группа объектов содержала изображения животных и человеческих лиц.

Как только животное правильно без конкуренции определяло, к какой группе принадлежит объект – левой или правой, производились записи нейронов IT в конкурентной ситуации. Из базовых записей ученые знали, что конкретная исследуемая клетка давала сильную реакцию на представление лица обезьяны (для любого глаза) и слабую или нулевую реакцию на паттерн звездной вспышки. В конкурентном эксперименте, показанном на рисунке, стимул звездной вспышки был представлен для левого глаза, а лицо обезьяны – для правого. В результате предыдущих тренировок обезьяна попеременно тянула то левый, то правый рычаг, это говорило о том,

что она поочередно воспринимает то звездную вспышку, то лицо обезьяны. Поразительный результат, показанный на нейронной записи, заключается в том, что реакция нейрона IT колеблется между низкой и высокой активностью примерно синхронно с движением вправо или влево рычага, хотя стимул был неподвижен.

Результаты этого и других экспериментов показывают, что есть соответствие между изменениями активности нейронов IT и восприятием. Подразумевается, что бинокулярная конкуренция производит чередование в сознательном понимании обезьяной конкурирующих образов, и что нейронная активность в IT может быть нейронным коррелятом этого понимания. Аналогичные эксперименты с другими областями мозга обезьяны показали, что парадигма конкуренции нервно-перцептивного соответствия была относительно нехарактерной для таких первичных областей, как V1 и V2, и почти универсальной для IT. По этой причине считается, что первичные зоны с меньшей вероятностью могут являться частью НКС, чем зона IT.

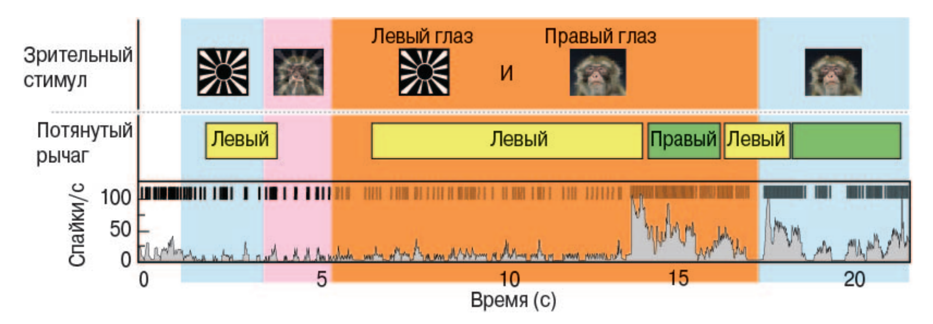


Рис. 21.23. **Реакции IT-нейрона обезьяны во время бинокулярной конкуренции.** Предварительное тестирование показало, что этот нейрон в нижнетеменной коре возбуждался изображением лица обезьяны, а не паттерном звездной вспышки. Верхний ряд показывает визуальный стимул, который видела обезьяна. Сначала была показана звездная вспышка (синий фон), затем амбивалентный стимул (розовый фон); оба эти стимула были неэффективны в отношении данного нейрона. Далее было показано сильно конкурирующее изображение — звездная вспышка — левому глазу и лицо обезьяны — правому глазу (оранжевый фон). Наконец было показано только лицо обезьяны (синий фон). Второй ряд (ниже пунктирной линии) показывает, за какой рычаг потянула обезьяна. Когда звездная вспышка или лицо обезьяны показывались отдельно, животное соответствующим образом тянуло рычаг влево или вправо соответственно. В конкурентном состоянии животное сначала тянуло за левый рычаг, затем за правый и в итоге снова за левый. Нижний ряд (ниже сплошной горизонтальной линии) показывает, что при фиксированном визуальном входе нейрон IT был гораздо менее активным, когда обезьяна тянула за левый рычаг, чем когда она тянула за правый рычаг. Вертикальные линейные сегменты показывают записанные индивидуальные внеклеточные потенциалы действия над сглаженной реакцией гистограммы. (*Источник:* адаптировано из [*Sheinberg* and *Logothetis*, 1997, fig. 3])

Визуальная осознанность и активность человеческого мозга

Эксперименты с конкурентностью также проводились над людьми при одновременной записи активности мозга методом фМРТ. Пример показан на рис. 21.24. Вместо того чтобы представлять левому и правому глазу отдельные изображения, составное изображение было показано сразу обоим глазам: очки с красным и зеленым фильтрами на разных глазах обеспечивали, что один глаз видел только изображение лица, а другой — только изображение дома. Испытуемые указывали, что они воспринимали в разное время. Записи были выполнены в двух областях височной доли. В главе 10 (том 2) мы обсуждали веретенообразную лицевую зону (FFA), поскольку она, вероятно, реагирует преимущественно на изображение лиц. Парагиппокампальная зона места (PPA) отвечает на изображения домов и других мест, но не на другие категории стимулов. Когда испытуемые сообщали о чередовании между восприятиями лиц и домов, активность FFA и PPA была средней при каждом переходе. В состоянии соперничества переходы от восприятия дома к восприятию лица сопровождались снижением активности PPA (красные линии) и повышением активности FFA (синие линии) (см. рис. 21.24, *а*). При переходах от лица к дому активность FFA снижалась, а активность PPA вырастала. Аналогичные изменения в активности FFA и PPA были замечены в условиях отсутствия соперничества, в которых только в один момент времени одному глазу показывали лишь одно изображение либо дома, либо лица (см. рис. 21.24, *б*). Чередующиеся паттерны активности мозга в FFA и PPA, показанные на рис. 21.24, *а*, имеют место во время постоянного поступления зрительной информации, это говорит о том, что деятельность в этих областях может играть роль нейронных коррелятов сознания для лиц и домов.

Разные подходы, кроме бинокулярной конкуренции, также были использованы для исследования нейронных коррелятов сознания. Интересным примером является визуальное воображение, когда человеку предлагают представить визуальный образ перед своим “мысленным взором”. Попробуйте: создайте образ дома, в котором вы живете, и представьте, как вы ходите по дому, считая на ходу окна. Существуют данные, говорящие о том, что воображаемые образы активируют одни и те же визуальные процессы, что и вызванные внешними зрительными стимулами, поэтому воображение является рабочим методом изучения визуального осознания. Габриэль Крейман и Кристоф Кох в Калифорнийском технологическом институте, вместе с Ицхаком Фридом из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе провели эксперимент на воображение, включающий записи активности нейронов человеческого мозга. Для клинической оценки эпилептических очагов электроды были помещены в различные структуры мозга. Нейрон, показанный на рис. 21.25, был расположен в энторинальной коре, области в средней

височной доле, которая передает сигналы в гиппокамп. При испытании разных визуальных стимулов было установлено, что нейрон интенсивно реагировал на фотографию дельфинов, но изображение лица девушки вызывало слабую реакцию (см. рис. 21.25, *а*). Затем испытуемого попросили закрыть глаза. Его задачей было представить фотографию дельфинов, когда подавался высокий звук, и представить лицо девушки, когда подавался низкий звук. На рис. 21.25, *б* изображена реакция энторинального нейрона во время процесса воображения. Реакция была не идентична визуально вызванной реакции, но активность была гораздо выше, когда человек воображал фотографию дельфина, чем при воображении фотографии лица. Может ли энторинальная кора в данном случае быть частью НКС?

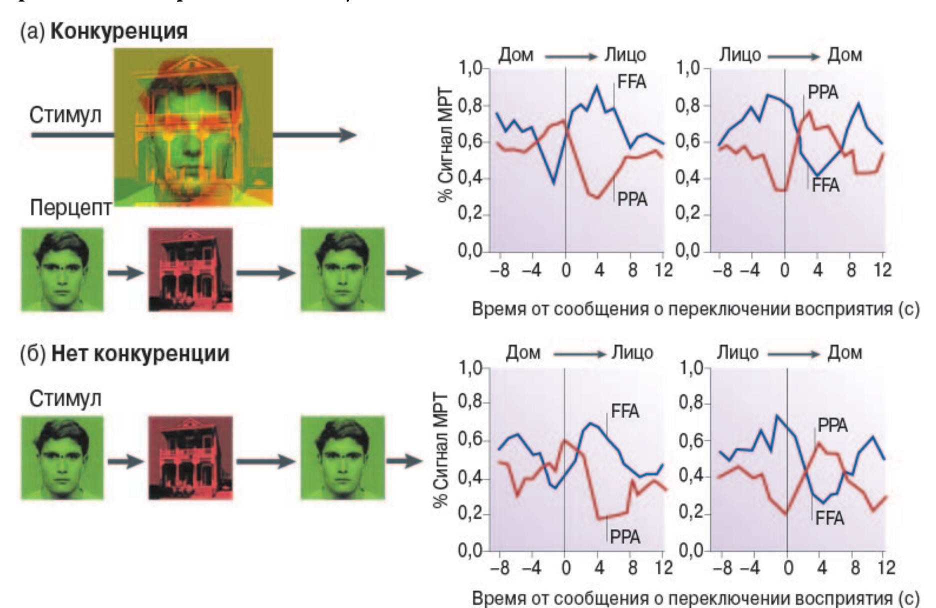


***Рис. 21.24.* Активность мозга человека во время бинокулярной конкуренции регистрируется с помощью фМРТ.** (а) При изучении конкуренции субъект смотрел на визуальный стимул вверху через очки с красной и зеленой линзами так, чтобы один глаз видел лицо, а другой — дом. Субъект поочередно воспринимал лицо и дом (“перцепт”). фМРТ использовалась для измерения активности мозга в двух областях височных долей: веретенообразной лицевой зоны (FFA), которая больше реагирует на лица, чем на другие раздражители, и парагиппокампальной зоны места (PPA), которая реагирует на дома и локации, но не лица. Затем после множества перцептивных переходов от дома к лицу и от лица к дому полученные данные были усреднены. Несмотря на то что стимул фиксирован, FFA была более активна, когда воспринималось лицо (синяя линия), а PPA была более активна, когда субъект видел дом (красная линия). (б) В условиях отсутствия конкуренции стимулы в виде лица и дома были показаны попеременно каждому глазу. Реакции от FFA и PPA соответствуют презентации стимула лица или дома. (*Источник:* [*Rees* et al., 2002, fig. 4])

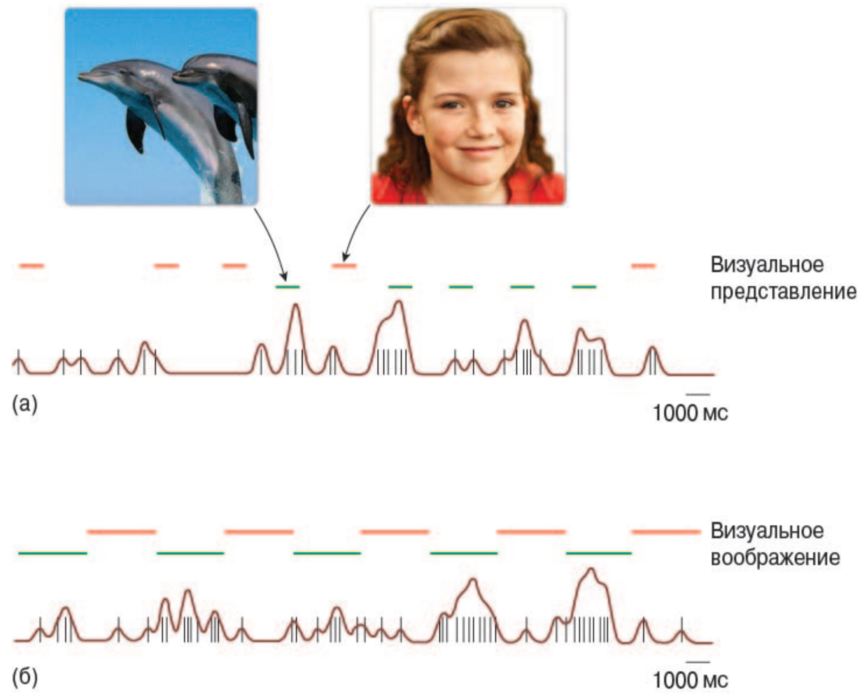


Рис. 21.25. **Нейрон человека, активный во время визуального воображения.** (а) Нейрон в энторинальной коре возбуждается при показе фотографии дельфинов (зеленые горизонтальные линии), но не фотографии лица девушки (красные горизонтальные линии). (б) Когда субъекта попросили представить картины "в воображении" в ответ на звуковую подсказку; активность данного нейрона была гораздо выше, когда субъект представлял себе дельфинов, а не лицо. (*Источник:* адаптировано из [*Crick* et al., 2004, fig. 5])

Трудности в изучении сознания

Сознание представляет собой предмет большого интереса и обсуждения, ускользающий от определения. Чтобы сохранить конкретность, наше обсуждение сосредоточилось на нейронных коррелятах сознания ("простых" проблемах). Мы рассмотрели несколько областей мозга, активность в которых коррелирует с уровнем сознания. К этим областям – кандидатам на НКС присоединились и другие области, которые мы не рассматривали. Помимо исследований фМРТ, записи нейронной активности, выполненные в разных участках коры у животных и людей, показывают, что даже реакции на уровне отдельных клеток, коррелируют с сознанием. Взятые вместе, результаты экспериментов дают надежду на то, что такими мелкими шажками мы приблизимся к пониманию сознания, по крайней мере в ограниченном смысле.

Тем не менее интерпретация исследований сознания изобилует проблемами. Целью поиска нейронных коррелятов сознания является обнаружение минимальной активности мозга, достаточной для некоторого осознанного опыта. Слово "минимальный" содержит некоторые проблемы. Когда предлагаются области, претендующие на НКС, всегда следует учитывать возможность "загрязнения". Может ли изучаемая нейронная активность быть предпосылкой сознательного опыта или следствием опыта, а не нейронным субстратом его? Возможно, активность НКС на самом деле является скоординированной или собранной активностью в нескольких областях мозга, а не активностью какой-либо отдельной зоны? Поскольку внимание обычно связано с осознанным пониманием, может ли активность в предполагаемом КНС заменять внимание осознанием?

Связь между вниманием и сознанием важна и противоречива. В течение многих лет эти слова считались почти синонимами. Однако недавние эксперименты с восприятием показали, что можно привлечь внимание к объекту, не воспринимая его. Подразумевается, что внимание является (или может быть) независимым от осознания. Имеются также исследования, утверждающие противоположное — что осознание может происходить без участия внимания, хотя эти выводы остаются спорными.

Наконец, существует неопределенность относительно того, где в мозге находятся области НКС. Мы рассмотрели несколько экспериментов, которые использовали бинокулярную конкуренцию, чтобы найти области НКС. К сожалению, результаты различных исследований не согласуются друг с другом. Например, с помощью фМРТ было обнаружено, что мозговая активность, простирающаяся от первичных зрительных зон, таких как ЛКЯ и V1, до более поздних зрительных зон, таких как IT, систематически меняется, когда люди и животные сообщают о переключениях в конкурентном восприятии. Сравните это с экспериментами на животных с использованием электродов, которые показывают сильную модуляцию реакции одиночной клетки в экстрастриатной коре, но намного меньшую реакцию в более ранних структурах. Разница может быть техническим фактором, связанным с методами регистрации, или, возможно, пространственным измерением и магнитудой модуляции сознания. Еще один вывод, полученный из недавних исследований фМРТ, заключается в том, что некоторые зоны НКС адекватно не контролируют внимание. Другими словами, осознание может быть отражено только в более высоких областях; похоже, что корреляция осознания на более ранних стадиях может отражать фактические изменения внимания, а не осознанности.

Несмотря на проблемы, которые мы обсуждали, за последние 20 лет нейробиологическое исследование сознания добилось огромных успехов. Изучение ситуаций, в которых один сенсорный сигнал, зрительный или

иной, порождает более одного перцепта, открывает увлекательные возможности для выявления нейронных коррелятов сознания. Это оставляет открытой "трудную проблему сознания", но это только начало.

РЕЗЮМЕ

В этой главе мы исследовали динамику мозговой активности в широком смысле. Последовательные изменения, происходящие между состоянием покоя и поведенческой активностью в мозге, были использованы для определения режима сети пассивной работы мозга. Переход от состояния покоя к активности, очевидно, связан с общим переключением функции мозга с пассивного паттерна на обработку с учетом поведенческих потребностей. Мы не можем с точностью сказать, что представляет собой состояние пассивной активности, но оно, по всей видимости, включает в себя мониторинг окружающей среды и грезы.

Когда мы изучали сенсорную и двигательную системы, мы делали это изолированно. Поведенческая реальность четко отличается: сенсорная информация поступает, мы обращаем внимание на ее малую часть, которая важна в данный момент, и генерируем двигательные реакции. Внимание является ключевым звеном в этом процессе. Некоторые животные явно могут функционировать без внимания, имея нервную систему с жесткими поведенческими реакциями на определенные типы сенсорных сигналов (например, угрозу). Однако внимание придает гибкость. В некоторых ситуациях внимание "захватывается", но во многих других мы используем внимание как инструмент, чтобы сосредоточить свои умственные ресурсы. Мы увидели, что оно включает в себя сеть областей мозга, которые на основе мыслей и целей создают карты приоритетов для локации внимания, сопровождаемого усиленной избирательной обработкой в сенсорной коре.

Как мы сознательно осознаём информацию, на которую обращаем внимание, — остается загадкой. Мы оставили в стороне "трудные проблемы сознания" — причины, по которым мы переживанием ощущения такими, какие они есть. С другой стороны, достигнут прогресс в поиске нейронных коррелятов сознания. Поскольку сознание включает в себя хранение информации, несомненно, оно включает взаимодействие с системами памяти, которые мы рассмотрим в главе 24.



Ключевые термины

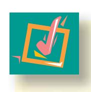
Вступление
внимание
сознание

Активность мозга в состоянии покоя
состояние оперативного покоя
сеть пассивного режима работы

Внимание
экзогенное внимание
восходящее внимание
нисходящее внимание
эндогенное внимание
прожектор внимания
ядро подушки
фронтальные глазные поля (FEF)
карта салиентности
карта приоритетов
латеральная интрапариетальная кора (зона LIP)
синдром игнорирования
лобно-теменная сеть внимания

Сознание
простые проблемы сознания
трудные проблемы сознания
нейронные корреляты сознания (НКС)
бинокулярная конкуренция

Врезка 21.1
синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)



Обзорные вопросы

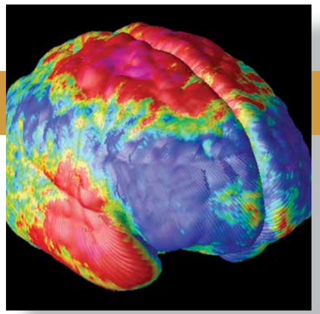
1. Какие области мозга остаются активны в состоянии покоя, и что, возможно, они делают?
2. Какие поведенческие преимущества дает внимание?
3. Какие нейрофизиологические данные согласуются с концепцией прожектора внимания?
4. Как связаны смещение внимания и движения глаз?
5. Как карта салиентности может управлять восходящим вниманием?
6. Чем одностороннее пространственное игнорирование отличается от слепоты в половине поля зрения?
7. Почему нахождение нейронных коррелятов внимания не может дать ответ на “трудные проблемы сознания”?
8. Как бинокулярная конкуренция используется для исследования осознанного понимания?



Дополнительная литература

1. Bisley J.W., Goldberg M.E. 2010. Attention, intention, and priority in the parietal lobe. *Annual Review of Neuroscience* 33: 1–21.
2. Buckner R.L., Andrews-Hanna J.R., Schacter D.L. 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124: 1–38.
3. Cohen M.A., Dennett D.C. 2011. Consciousness cannot be separated from function. *Trends in Cognitive Science* 15: 358–364.
4. Koch C., Greenfield S. 2007. How does consciousness happen? *Scientific American* 297: 76–83.
5. Miller E.K., Buschman T.J. 2013. Cortical circuits for the control of attention. *Current Opinion in Neurobiology* 23: 216–222.
6. Noudoost B., Chang M.H., Steimetz N.A., Moore T. 2010. Top-down control of visual attention. *Current Opinion in Neurobiology* 20: 183–190.
7. Raichle M.E., Snyder A.Z. 2007. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 37: 1083–1090.
8. Shipp S. 2004. The brain circuitry of attention. *Trends in Cognitive Science* 8: 223–230.

ГЛАВА 22



Психические расстройства



В этой главе…

ВСТУПЛЕНИЕ

Неврология — это отрасль медицины, занимающаяся диагностикой и лечением расстройств нервной системы. В этой книге мы рассмотрели много неврологических расстройств — от рассеянного склероза до афазии. Хотя неврологические расстройства сами по себе важны и интересны, они также помогают показать роль физиологических процессов в нормальном функционировании мозга, например, значение миелина в проведении потенциала действия или роль лобной доли мозга в языке.

С другой стороны, *психиатрия* имеет иную направленность. Эта ветвь медицины занимается диагностикой и лечением расстройств, которые влияют на *душу*, или *психику* (в греческой мифологии красивая молодая женщина Психея была олицетворением человеческой души). Аспекты работы мозга, нарушаемые психическими заболеваниями, — наши страхи, настроения и мысли — когда-то считались вне недосягаемости для нейронауки. Но, как мы увидели в предыдущих главах раздела 3, многие высшие функции мозга стали раскрывать свои секреты. Сегодня есть надежда на то, что нейронаука также раскроет загадку психических расстройств.

В этой главе мы обсудим некоторые из наиболее сложных и распространенных психических расстройств: тревожные и аффективные расстройства, а также шизофрению. Мы еще раз убедимся, что очень многое можно узнать о нервной системе, изучая ее в тех случаях, когда что-то идет не так.

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И МОЗГ

Поведение человека является продуктом активности мозга, а мозг является продуктом взаимодействия двух факторов: наследственности и окружающей среды. Очевидно, что одним из важных факторов, определяющих вашу личность, является набор ДНК, который, если у вас нет однояйцевого близнеца, уникален. Это означает, что физически ваш мозг, как и отпечатки пальцев, отличается от всех ему подобных. Вторым фактором, который делает ваш мозг уникальным, является история вашего личного опыта. Опыт может включать травму и болезнь, но даже сенсорное окружение, как мы видели в случае соматосенсорной карты пластичности (см. главу 12, том 2), может оставлять неизгладимый след в мозге. Таким образом, несмотря на огромное физическое сходство, которое, вероятно, объединяет вас с вашим генетическим близнецом, по большому счету, ни ваши мозги, ни ваше поведение не являются идентичными. Чтобы еще больше усложнить дело — различия в генетическом строении и прошлом опыте делают ваши мозги по-разному восприимчивыми к дальнейшему опыту. Эти изменения в генетике и опыте, выражающиеся в конечном счете в физиологических из-

менениях мозга, порождают полный спектр поведения, демонстрируемого в человеческой популяции.

Здоровье и болезнь – это две точки, между которыми непрерывно функционирует организм, и то же самое можно сказать о психическом здоровье и психических расстройствах. Хотя у всех нас есть свои странности, считается, что человек "психически болен" тогда, когда у него диагностируют расстройство мышления, настроения или поведения, которые вызывают подавленность или нарушают функции. Общепринятые определения, разделяющие понятия "физическое" и "психическое" здоровье, являются злополучным наследием нашего прошлого невежества о работе мозга. Философские корни этого разделения уходят в предложенное Декартом разделение тела и души (см. главу 1, том 1). Расстройства тела (которые, по Декарту, включают и мозг) имеют органическую основу и являются предметом интереса медиков и медицины. Расстройства души, с другой стороны, считаются духовными, или моральными, и являются предметом заботы священнослужителей и религии. Дело в том, что большинство расстройств настроения, мышления и поведения до недавнего времени не поддавались биологическому объяснению, или же лечение усиливало эту дихотомию.

Психосоциальные подходы к психическим расстройствам

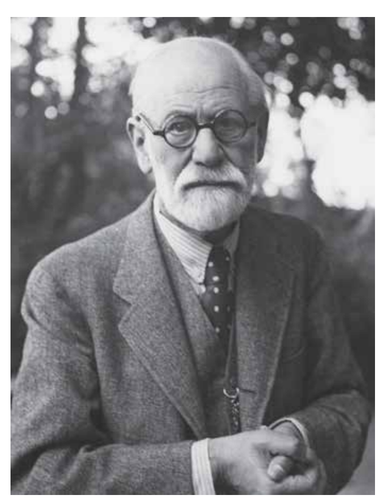


Рис. 22.1. **Зигмунд Фрейд предложил теорию психоанализа психических расстройств**

Важным достижением в секуляризации психических заболеваний стало появление в медицине такой дисциплины, как психиатрия, посвященной лечению поведенческих расстройств человека. Австрийский невролог и психиатр Зигмунд Фрейд (1856–1939) оказал огромное влияние на новую область, особенно в США (рис. 22.1). Теория *психоанализа* Фрейда основана на двух основных предположениях: 1) бо́льшая часть психической жизни является бессознательной (находится за пределами осознания); и 2) прошлый опыт, особенно детский, определяет то, как человек будет чувствовать и реагировать в течение всей жизни. Согласно Фрейду, психическое расстройство возникает, когда бессознательные и сознательные элементы психики вступают в конфликт. Способом решения конфликта и излечения болезни является помощь пациенту в раскрытии

потаенных секретов бессознательного. Часто эти темные секреты связаны с инцидентами (например, физическое, психическое или сексуальное насилие), которые произошли в детском возрасте и были подавлены сознанием.

Другая теория личности, отстаиваемая психологом Гарвардского университета Б.Ф. Скиннером (1904–1990), основана на предположении, что многие виды поведения — это заученные реакции на окружающую среду. *Бихевиоризм* отвергает значение подлежащих конфликтов и бессознательного, а вместо этого фокусируется на наблюдаемых способах поведениях и том, как они контролируются окружением. В главе 16 мы рассказали о некоторых силах, которые мотивируют поведение. Вероятность определенного поведения увеличивается, если оно удовлетворяет желание или приводит к приятному ощущению (положительное подкрепление), и уменьшается, если его последствия считаются неприятными или неудовлетворительными (отрицательное подкрепление). Согласно этой теории психические расстройства могут представлять собой заученное патологическое адаптивное поведение. Лечение состоит из активных попыток "отучиться" с помощью модификации поведения — либо путем внедрения новых способов поведенческого подкрепления, либо путем предоставления возможности наблюдать и распознавать уместные поведенческие реакции.

Такие "психосоциальные" подходы к лечению психических заболеваний имеют прочный нейробиологический фундамент. Мозг изменяется структурно путем обучения и приобретения раннего опыта, и эти модификации меняют поведенческие реакции. Лечение опирается на *психотерапию*, использование устного общения, чтобы помочь пациенту. Конечно, "разговорная терапия" подойдет не для всех видов психических расстройств, точно так же, как определенный антибиотик не подойдет для лечения всех видов инфекций. Тем не менее до революции, произведенной биологической психиатрией, различные варианты психотерапии были единственным инструментом, доступным психиатрам. Кроме того, несмотря на смещение "вины" с морального характера человека на его ранний детский опыт, психотерапия способствовала стигматизации представления о том, что психическое заболевание (в отличие от физической болезни) можно преодолеть в одиночку, с помощью силы воли. Фрейд сам признавал недостатки психотерапии, говоря, что "недостатки в нашем (психоаналитическом) описании, вероятно, исчезли бы, если бы мы были готовы заменить психологические понятия физиологическими или химическими". Сегодня, спустя столетие, неврология подошла к точке, где эта цель кажется достижимой.

Биологические подходы к психическим расстройствам

Потрясающий успех ранней биологической диагностики и лечения психических расстройств действительно произошел во времена Фрейда. На рубеже XX века основное психиатрическое расстройство, поражающее 10–15% всех психически больных в стационарах, называлось *прогрессирующим параличом.* Расстройство имело прогрессирующий характер, начиналось с симптомов мании (волнения, эйфории и грандиозных галлюцинаций) и развивалось в ухудшение когнитивной способности, приводя в конечном итоге к параличу и смерти. Вначале вину за это состояние возлагали на психологические факторы, но причина в действительности была связана с инфекцией в мозге, возникающей из-за *Treponema pallidum* – микроорганизма, вызывающего сифилис. Как только причина стала известна, быстро последовали все более эффективные методы лечения. К 1910 г. немецкий микробиолог Поль Эрлих установил, что препарат "Арсфенамин" может действовать как волшебная пуля, убивая *T. pallidum* в крови и не причиняя вред носителю. В конце концов антибиотик пенициллин (открытый в 1928 г. британским микробиологом Александром Флемингом) оказался настолько эффективным в уничтожении микроорганизмов, что данную инфекцию мозга удалось полностью искоренить. Таким образом, когда к концу Второй мировой войны пенициллин стал широкодоступным, основное психическое расстройство практически исчезло.

У ряда других психических заболеваний можно увидеть прямые биологические причины. Например, дефицит ниацина (витамина B) в рационе питания может вызвать возбуждение, нарушение мышления и депрессию. Проникновение ВИЧ (вируса СПИДа) в мозг вызывает прогрессирующие когнитивные и поведенческие нарушения. Форма обсессивно-компульсивного расстройства (которую мы рассмотрим позже) связана с аутоиммунной реакцией, вызванной стрептококковым фарингитом (ангиной) у детей. Понимание причин этих заболеваний приведет к открытию лекарств и в конечном итоге к излечению связанных с ними психических расстройств.

Надежды и трудности молекулярной медицины в психиатрии

Конечно, серьезные психические расстройства также возникают у хорошо питающихся и не зараженных инфекцией людей. Хотя в большинстве случаев причины их еще предстоит найти, можно с уверенностью сказать, что корни этих расстройств лежат в изменении анатомии, химии и функции мозга. Новая захватывающая попытка понять природу расстройств мозга была вызвана расшифровкой человеческого генома. Генные мутации

могут вызывать как рак и другие тяжелые болезни, так и спровоцировать риск возникновения психического заболевания, и в настоящее время для обнаружения этих генов прилагаются большие усилия. Подход с использованием генетической информации для разработки методов лечения иногда называют **молекулярной медициной**.

Путь от гена к лечению показан на рис. 22.2. Расшифровка ДНК у человека с психиатрическим заболеванием сможет выявить причину генных мутаций, которые могут быть воспроизведены у генетически модифицированных мышей. Сравнив нейробиологию этих животных с нормальным "диким типом" мышей, исследователи смогут определить, чем отличаются функции мозга, связанные с этими мутациями. Обнаружение ненормального физиологического состояния, или **патофизиологии**, может указывать на биологические процессы, которые можно побороть с помощью медикаментозной терапии – например, повышением или снижением уровней нейромедиаторов. Если предполагаемые лекарства успешно пройдут клинические испытания на людях, могут быть введены новые терапевтические методы для лечения заболевания.

Несмотря на огромные перспективы молекулярной медицины, болезни мозга представляют собой и ряд уникальных трудностей. Во-первых, психические расстройства диагностируются медиками на основании того, как они возникают или описываются пациентом (признаки и симптомы), а не на основании знания их первопричин (этиология). Теперь понятно, что один и тот же диагноз может возникнуть по многим причинам, поэтому нет единого подхода к лечению, который был бы успешным у всех пациентов, что, следовательно, осложняет клинические испытания. Во-вторых, не все психические заболевания имеют понятную генетическую основу, а в тех, которые имеют, задействовано большое количество генов. В некоторых случаях кажется, что патофизиология может быть вызвана путем наследования многочисленных мелких мутаций в множестве различных генов. В таких случаях, хотя ни одна мутация изолированно не вызывает заметного влияния, все вместе они значительно повышают риск возникновения психического заболевания (метафорически – смерть в результате тысяч маленьких порезов ножом). В других случаях единственной причиной диагноза может быть дублирование либо удаление гена, или его сегмента, что называется *вариациями числа копий генов*. Хотя каждый конкретный вариант встречается в человеческой популяции довольно редко, изменения во многих разных сегментах ДНК могут привести к такому же диагнозу (по аналогии смерти в результате огнестрельного ранения: хотя конечный результат тот же, каждая смертельная рана является результатом уникального поражения какой-то части тела). Эта генетическая сложность препятствует развитию столь полезных моделей животных.

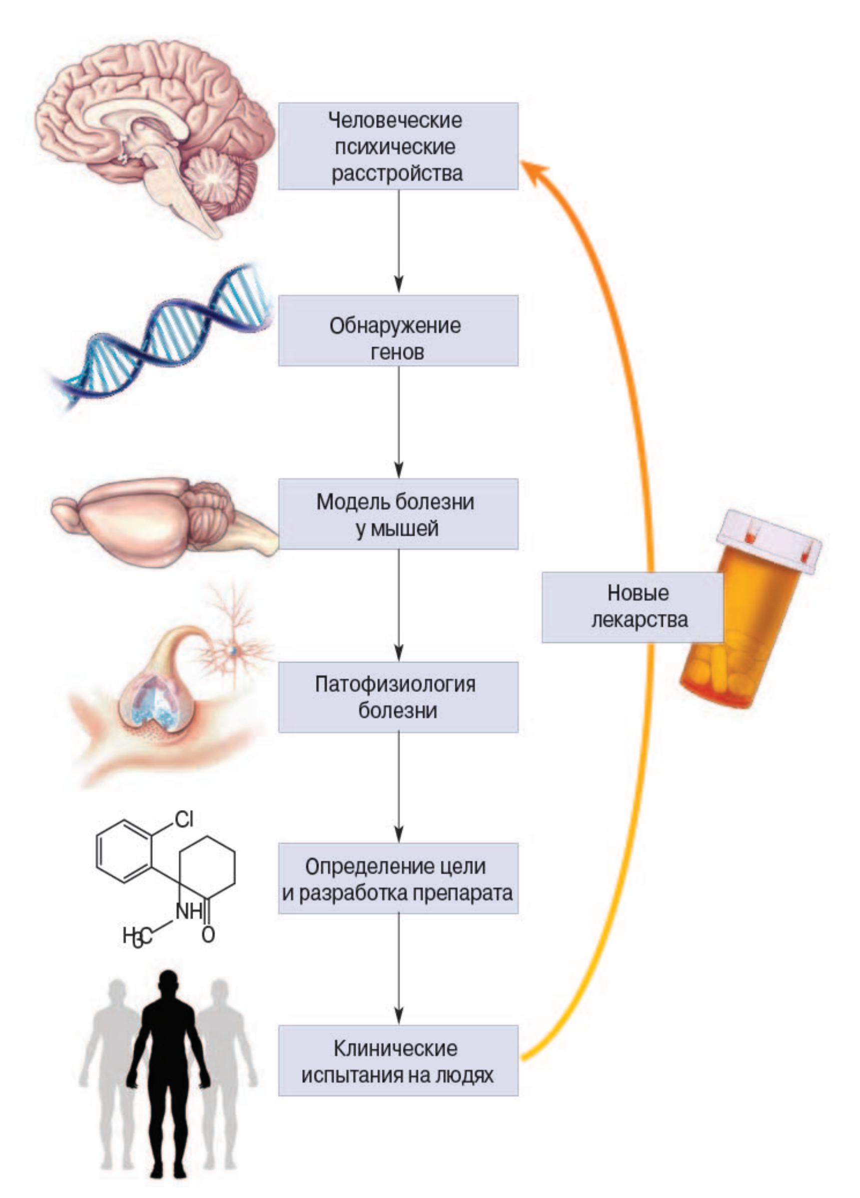


Рис. 22.2. **Молекулярная медицина.** Путь от генов к лечению психиатрических расстройств

Радикально новый подход к решению этих проблем заключается в изучении патофизиологии нейронов у отдельных пациентов. Не волнуйтесь; для этого не нужна биопсия мозга! Скорее, подход использует преимуще-

ства недавнего открытия, состоящего в том, что если соскоб клеток кожи пациента обработать специальной смесью химических веществ, они могут быть преобразованы в то, что называется **индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками,** или просто ИПСК. Обработка их другой смесью химических веществ может вызвать дифференциацию этих клеток в нейроны, жизнеспособность которых поддерживается в чашке Петри. Эти нейроны затем можно сравнить с нейронами здоровых людей, чтобы определить их патофизиологию. Тем не менее основная проблема такого подхода состоит в том, что мозг в целом гораздо сложнее, чем одиночный нейрон. Мозг состоит из множества типов клеток, которые тесно связаны между собой, и генные мутации проявляются по-разному в разных типах нейронов. Лечение патофизиологии нейрона может не подходить для патофизиологии мозга.

Несмотря на отрезвляющие напоминания о том, что мозг и болезни мозга чрезвычайно сложны, ученые считают, что эти проблемы могут быть и скоро будут преодолены. Теперь давайте рассмотрим основные психические расстройства и увидим, что нейронаука уже дала понимание их возможных причин и внесла свой вклад в их лечение.

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Страх — это адаптивная реакция на опасные ситуации. Как мы узнали из главы 18, страх выражается в вегетативной реакции "бей или беги", опосредуемой симпатическим отделом вегетативной нервной системы (ВНС) (см. главу 15). Многие страхи являются врожденными и конкретными для конкретных видов. Мышь не нужно учить бояться кошки. Но страх тоже заучивается. Как правило, одного касания бывает достаточно, чтобы вызвать у лошади страх перед электрическим заграждением. Адаптивная ценность страха очевидна. Как гласит старая поговорка пилотов, "есть старые пилоты, а есть дерзкие пилоты, но нет старых и дерзких пилотов". Но страх не является подходящей или адаптивной реакцией при любых обстоятельствах. Неуместное проявление страха характеризует **тревожное расстройство**, наиболее распространенное из психических расстройств.

Описание тревожных расстройств

Подсчитано, что более 15% американцев ежегодно заболевают одним из известных тревожных расстройств, перечисленных в табл. 22.1. Хотя эти расстройства различаются с точки зрения реальных или воображаемых стимулов, которые вызывают тревогу, и поведенческих реакций, используемых индивидом в попытке их уменьшить, они имеют общие патологические проявления страха.

Таблица 22.1. Тревожные расстройства

Название	Описание
Паническое расстройство	Частые панические атаки, состоящие из отдельных периодов внезапно наступающих интенсивных опасений, страхов или ужасов, часто связанных с ощущением надвигающейся гибели
Агорафобия	Боязнь или избегание мест и ситуаций, побег из которых может быть трудным или постыдным, или помощь в которых может быть недоступна при случившейся панической атаке
Генерализированное тревожное расстройство	По меньшей мере 6-месячная постоянная и повышенная тревога и беспокойство
Определенные фобии	Клинически значимая тревога, вызванная воздействием конкретного, вызывающего страх объекта или ситуации, часто приводящая к избегающему поведению
Социофобия	Клинически значимая тревога, вызванная воздействием определенных типов социальных или рабочих ситуаций, часто приводящая к избегающему поведению

По данным Американской психиатрической ассоциации, 2013

Паническое расстройство

Панические атаки — это ощущение внезапно охватившего сильного ужаса. Симптомы включают учащенное сердцебиение, потливость, дрожь, одышку, боль в груди, тошноту, головокружение, покалывание, озноб или покраснение. Большинство людей сообщают о всепоглощающем страхе из-за того, что они умирают или “сходят с ума” и спасаются бегством с того места, где начался приступ, часто обращаясь за неотложной медицинской помощью. Однако атаки бывают короткими и длятся обычно менее 30 мин. Панические атаки могут происходить в ответ на определенные раздражители. Они могут быть характерной чертой ряда тревожных расстройств, но также могут возникать спонтанно.

Состояние, которое психиатры называют **паническим расстройством**, характеризуется повторяющимися, казалось бы, неспровоцированными паническими атаками и постоянным беспокойством о повторных атаках. Около 2% населения страдает от панического расстройства, которое в два раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Начало расстройства чаще всего встречается после подросткового возраста, но до 50 лет. Половина людей, страдающих паническим расстройством, также страдают от глубокой депрессии (см. ниже), и 25% из них становятся алкоголиками или наркоманами.



Врезка 22.1. **Это интересно**

Агорафобия с паническими атаками

Чтобы оценить страдания, причиняемые тревожными расстройствами, рассмотрим следующий случай болезни из книги Нэнси К. Андреасен *Сломанный мозг*.

Грэг Миллер — 27-летний неженатый программист. На вопрос о своей главной проблеме он ответил: "Я боюсь выходить из дома и водить машину".

Проблемы пациента начались примерно год тому назад, когда он ехал через мост, который он пересекал каждый день, чтобы попасть на работу. Управляя автомобилем среди потока машин на сверкающей огнями шестиполосной автостраде, Грэг задумался (как это часто бывало) о том, что ужасно было бы попасть в аварию на этом мосту. Его маленький, уязвимый фольксваген-кабриолет может быть смят, как алюминиевая пивная банка, и он может умереть кровавой, мучительной смертью либо остаться калекой на всю жизнь. Его машина может даже перелететь через край моста и упасть в реку.

Размышляя об этом, Грэг начал ощущать все больше напряжения и тревоги. Он посмотрел назад и вперед на автомобили по обе стороны от себя и испугался, что он может столкнуться с одним из них. Затем он испытал всепоглощающий прилив страха и паники. Его сердце сильно забилось, и он почувствовал, что вот-вот задохнется. Грэг начал делать все более глубокие вдохи, но это только усилило ощущение того, что он задыхается. Он почувствовал тяжесть в груди и подумал, что может умереть от сердечного приступа. Грэг определенно чувствовал, что прямо сейчас с ним случится что-то ужасное. Он остановил машину в крайнем правом ряду, пытаясь восстановить контроль над своим телом и чувствами. Сзади скопилось много сигналящих машин, их водители высовывались из окон, выкрикивая ему ругательства. В завершение своего ужаса Грэг пережил унижение. Примерно через три минуты чувство паники постепенно утихло, и Грэг смог проехать через мост и попасть на работу. Тем не менее в течение всего дня он постоянно волновался о том, сможет ли проделать обратный путь домой через мост, не испытав опять тот же парализующий страх.

Ему удалось сделать это в тот день, но в течение следующих нескольких недель он испытывал беспокойство, как только подъезжал к мосту, и три или четыре раза у него возникал рецидив парализующей панической атаки. Приступы паники стали происходить все чаще, пока не стали ежедневными. К этому времени он был подавлен страхом и сидел дома, отказываясь ходить на работу и ссылаясь каждый день на болезнь. Грэг знал, что его главным симптомом был иррациональный страх управлять машиной на мосту, но подозревал, что у него могут быть также какие-то проблемы с сердцем. Он встретился со своим семейным врачом, но тот не нашел каких-то признаков серьезной болезни и сказал Грэгу, что его главной проблемой была чрезмерная тревога. Врач прописал ему транквилизатор и посоветовал попытаться вернуться к работе.

Следующие шесть месяцев Грэг боролся со своим страхом водить машину по мосту. Обычно ему это не удавалось, и он продолжал пропускать большую часть рабочих дней. Как следствие, он был признан нетрудоспособным на несколько месяцев, и врач его компании посоветовал ему обратиться за психиатрическим

лечением. Грэг стыдился и противился этому, и большую часть времени приводил дома, читая книги, слушая записи, играя в шахматы на компьютере и занимаясь различными делами по дому. Пока Грэг оставался дома, он не испытывал больших проблем с тревогой или страшных приступов паники. Но когда он пытался поехать на своей машине хотя бы в ближайший супермаркет, у него случались панические атаки. В результате Грэг оставался дома почти все время и стал настоящим затворником. (*Источник:* [*Andreasen*, 1984, pp. 65-66].)

Агорафобия

Сильное беспокойство по поводу попадания в ситуации, выход из которых может оказаться трудным или постыдным, характеризует *агорафобию* (от греческого "страх перед торговой площадью"). Тревога ведет к избеганию ситуаций, иррационально воспринимаемых как угрожающие, например находиться одному вне дома, в толпе людей, в машине или самолете, на мосту или в лифте. Агорафобия часто бывает негативным следствием панического расстройства, как описывает ситуация во врезке 22.1. Около 5% населения страдает агорафобией, причем заболеваемость у женщин в два раза выше, чем у мужчин.

Другие расстройства, характеризующиеся повышенной тревожностью

Несколько расстройств, которые больше не классифицируются Американской психиатрической ассоциацией как "тревожные расстройства", тем не менее характеризуются повышенным беспокойством. Два наиболее распространенные из них — посттравматическое стрессовое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство.

Посттравматическое стрессовое расстройство

С точки зрения патологоанатома травма — это рана, появившаяся в результате внезапных насильственных действий. В психиатрии понятие травмы представляет собой психологическую травму, связанную с переживанием или присутствием при шокирующем событии или событиях. Долгосрочным следствием этого может стать посттравматическое стрессовое расстройство, или ПТСР. Симптомы ПТСР включают в себя повышенную тревожность, навязчивые воспоминания, сны или воспоминания о травмирующем событии, раздражительность и эмоциональные расстройства. ПТСР страдают 3,5% взрослого населения США.

Обсессивно-компульсивное расстройство

Люди с **обсессивно-компульсивным расстройством** (ОКР) страдают *обсессиями*, представляющими собой повторяющиеся, навязчивые мысли, образы, идеи или импульсы, которые человек воспринимает как неуместные, гротескные или запрещенные. Распространенными являются мысли о загрязнении микробами или выделениями организма, мысли о том, что их носитель неосознанно наносит кому-то вред, а также насильственные или сексуальные побуждения. Эти мысли распознаются человеком как чужеродные и вызывают сильное беспокойство. Люди с ОКР также имеют *компульсии*, которые являются цикличными поведенческими или психическими действиями, которые производятся с целью снижения беспокойства, связанного с навязчивыми идеями. Примерами являются повторяющееся мытье рук, подсчет предметов и проверка, все ли находится на своих местах. ОКР поражает более 2% населения, с одинаковой частотой заболеваемости у мужчин и женщин. Расстройство обычно появляется в раннем подростковом возрасте, а симптомы колеблются в зависимости от уровня стресса.

Биологические основы тревожных расстройств

Для многих тревожных расстройств была установлена генетическая предрасположенность. Остальные тревожные расстройства, по-видимому, уходят корнями в возникающие стрессовые ситуации из жизни.

Причиной страха обычно, бывает угрожающий стимул, который называется *стрессором*, а проявляется страх реакцией, известной как реакция на стресс. Как уже упоминалось ранее, отношение стимул-реакция может быть усилено опытом (вспомните лошадь и электрический заслон), но также может быть и ослаблено. Рассмотрим, например, опытного лыжника, который больше не считает прыжок с отрывом страшным. Здоровый человек управляет реакцией на стресс с помощью обучения. Отличительной чертой тревожных расстройств является возникновение неуместной реакции на стресс при отсутствии стрессора или в момент, когда он не представляет угрозы. Таким образом, для понимания тревоги надо разобраться в том, как мозг управляет реакцией на стресс.

Реакция на стресс

Реакция на стресс — это скоординированная реакция на угрожающие стимулы. Она характеризуется следующим:

- избегающим поведением;
- повышенной бдительностью и возбуждением;
- активацией симпатического отдела ВНС;
- высвобождением кортизола из надпочечников.

Не будет новостью то, что гипоталамус центрально участвует в организации соответствующих гуморальных, висцеромоторных и соматических моторных реакций (см. главы 15 и 16). Чтобы понять, как регулируется эта реакция, давайте сосредоточимся на гуморальной реакции, которая опосредуется **гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью (ГГН-осью)** (рис. 22.3).

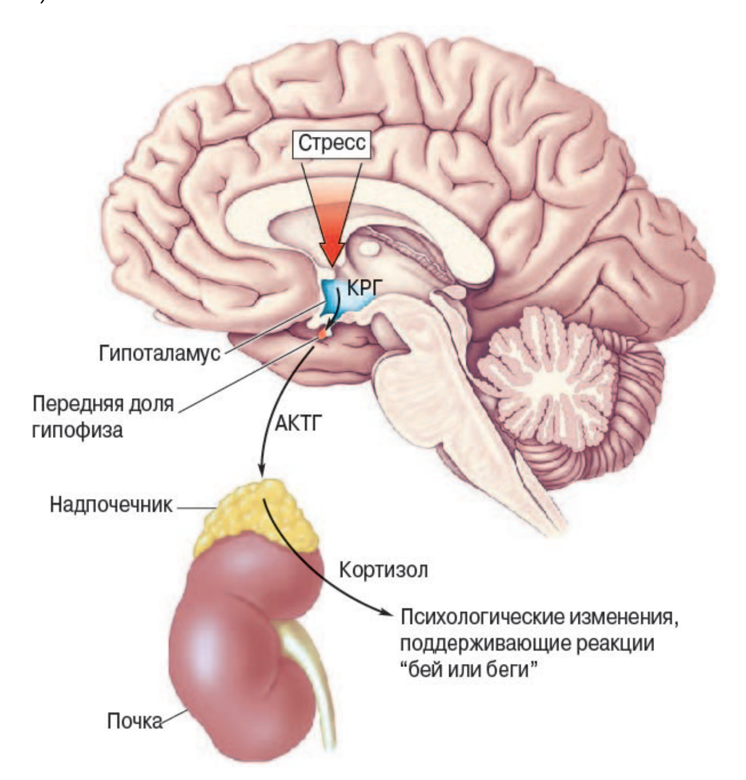


Рис. 22.3. **Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось** регулирует секрецию кортизола из коры надпочечников в ответ на стресс. КРГ является химическим посредником между паравентрикулярным ядром гипоталамуса и передней долей гипофиза. АКТГ, высвобождаемый гипофизом, переносится с кровью в надпочечники, лежащие выше почек, где они стимулируют высвобождение кортизола. Кортизол помогает организму физиологически реагировать на стресс

Как мы знаем из главы 15, гормон кортизол (глюкокортикоид) высвобождается из коры надпочечников в качестве реакции на повышение в крови уровня **адренокортикотропного гормона** (**АКТГ**). АКТГ высвобождается передней частью гипофиза в ответ на **кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ).** КРГ высвобождается в кровь портального кровообращения парвоцеллюлярными нейросекреторными нейронами в паравентрикулярном

ядре гипоталамуса. Таким образом, это оружие реакции на стресс может быть прослежено вплоть до активации КРГ-содержащих нейронов гипоталамуса. Можно многое узнать о тревожных расстройствах, если понять, как регулируется активность этих нейронов. Например, при чрезмерной экспрессии КРГ у генетически модифицированных мышей у животных появляется поведение, подобное повышенному беспокойству. Когда рецепторы для КРГ у мышей генетически устранены, они проявляют поведение, менее тревожное, чем обычные мыши.

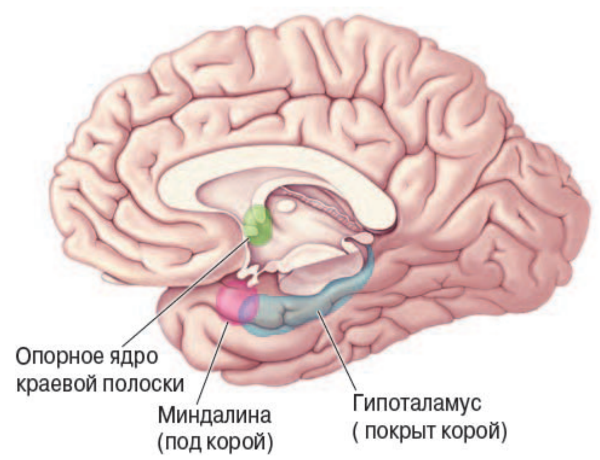


Рис. 22.4. **Местоположение миндалины и гиппокампа**

Регуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси миндалиной и гиппокампом

КРГ-синтезирующие нейроны гипоталамуса регулируются двумя структурами, которые были представлены в предыдущих главах: *миндалиной* и *гиппокампом* (рис. 22.4). Как мы узнали из главы 18, миндалина играет решающую роль в реакциях страха. Сенсорная информация поступает в базолатеральную миндалину, где обрабатывается и передается нейронам в центральном ядре. Когда центральное ядро миндалины становится активным, возникает реакция на стресс (рис. 22.5). Патологическая активация миндалины, измеренная с помощью фМРТ (см. врезку 7.3 в главе 7, том 1), связана с некоторыми тревожными расстройствами. Вниз по течению после миндалины расположено скопление нейронов, называемое *опорным ядром краевой полоски.* Нейроны опорного ядра активируют ГГН-ось и реакцию на стресс.

ГГН-ось также регулируется гиппокампом. Тем не менее активация гиппокампа скорее подавляет, чем стимулирует высвобождение КРГ. Гиппокамп содержит многочисленные **глюкокортикоидные рецепторы**, ко-

торые реагируют на кортизол, выделяемый корой надпочечников в ответ на активацию системы кортикотропной оси. Таким образом, гиппокамп обычно участвует в регулировании обратной связи ГГН-оси путем ингибирования высвобождения КРГ (и последующего высвобождения АКТГ и кортизола), когда уровень циркуляции кортизола становится слишком высоким. Непрерывное воздействие кортизола, например во время периодов хронического стресса, может привести к увяданию и гибели нейронов гиппокампа у экспериментальных животных (см. врезку 15.1). Эта дегенерация гиппокампа может запустить порочный круг, в котором реакция на стресс становится более выраженный, что приводит к еще большему выделению кортизола и еще большему повреждению гиппокампа. Исследования с визуализацией мозга человека показали снижение объема гиппокампа у некоторых людей, страдающих ПТСР.

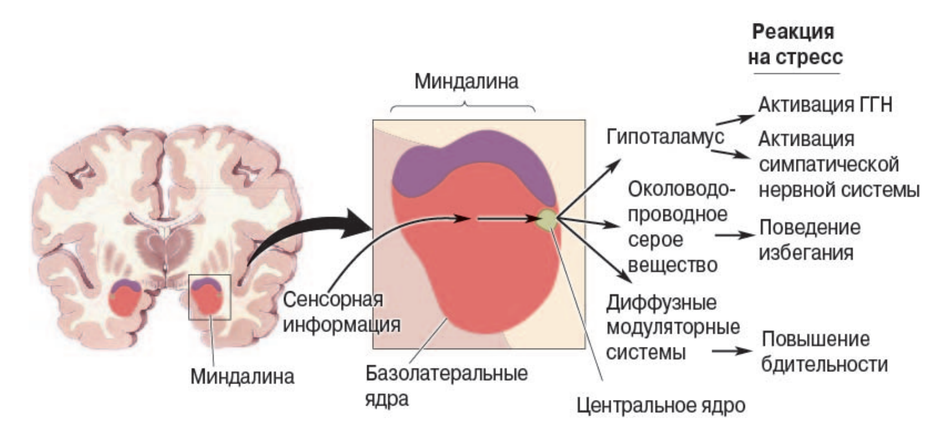


***Рис. 22.5.* Контроль реакции на стресс со стороны миндалины.** Миндалина принимает восходящую сенсорную информацию из таламуса, а также нисходящие сигналы из неокортекса. Эта информация интегрируется базолатеральными ядрами и передается в ее центральное ядро. Активация центрального ядра приводит к возникновению реакции на стресс

Подводя итоги, следует отметить, что миндалина и гиппокамп регулируют ГГН-ось и реакцию на стресс двухкомпонентным образом (рис. 22.6). Тревожные расстройства были связаны как с гиперактивностью миндалины, так и со сниженной активностью гиппокампа. Однако важно помнить, что миндалина и гиппокамп вместе получают хорошо обработанную информацию из неокортекса. Действительно, этому соответствует еще одно наблюдение — у людей с тревожными расстройствами была повышена активность префронтальной коры.

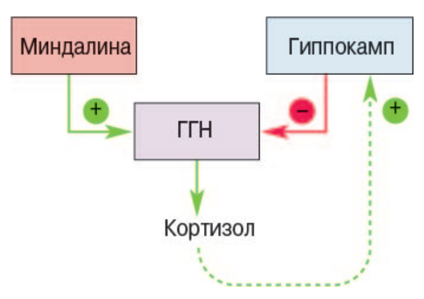


***Рис. 22.6.* Двухкомпонентное регулирование ГГН-оси миндалиной и гиппокампом.** Активация миндалины стимулирует кортикотропную систему и реакцию на стресс (зеленые линии). Активация гиппокампа, с другой стороны, подавляет кортикотропную систему (красная линия). Из-за того что гиппокамп содержит глюкокортикоидные рецепторы, чувствительные к циркулирующему кортизолу, он важен в регуляции обратной связи гипоталамо-гипофизарно-кортикотропной оси для предотвращения чрезмерного выделения кортизола

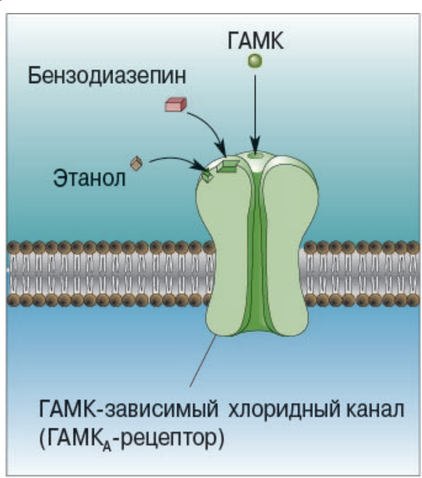


***Рис. 22.7.* Действие бензодиазепинов.** Бензодиазепины связываются с участком на ГАМК$_А$-рецепторе, делая его гораздо более чувствительным к ГАМК — главному ингибиторному нейромедиатору в переднем мозге. Другой участок может связывать этанол и также повышать чувствительность рецептора к ГАМК

Лечение тревожных расстройств

Существует несколько методов лечения тревожных расстройств. В одних случаях пациенты хорошо реагируют на психотерапию и консультации, в других — более эффективными будут определенные медикаменты.

Психотерапия

Мы видели, что в возникновении страха задействован сильный приобретенный стимул, поэтому неудивительно, что психотерапия может стать эффективным методом лечения многих тревожных расстройств. Терапевт постепенно увеличивает воздействие на пациента раздражителей, которые вызывают беспокойство, подкрепляя представление о том, что раздражители не опасны. На нейробиологическом уровне цель психотерапии такова: изменить связи в мозге таким образом, чтобы реальные или воображаемые стимулы более не вызывали реакцию на стресс.

Анксиолитики

Лекарства, которые снижают беспокойство, известные как **анксиолитические препараты**, действуют путем изменения химической синаптической передачи в мозге. Основными классами препаратов, применяемых в настоящее время при лечении тревожных расстройств, являются бензодиазепины и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Напомним, что ГАМК является важным ингибирующим нейромедиатором в мозге. ГАМКА-рецепторы представляют собой ГАМК-зависимые хлор-ионные каналы, которые опосредуют быстрые ингибирующие постсинаптические потенциалы (см. главу 6 в томе 1). Сбалансированное действие ГАМК имеет решающее значение для правильного функционирования мозга: слишком сильное торможение приводит к коме, а слишком слабое приводит к судорогам. Кроме участка, связывающего ГАМК, ГАМКА-рецептор содержит участки, где химические вещества могут действовать, сильно изменяя функцию канала. **Бензодиазепины** связываются с одним из этих участков и действуют так, чтобы сделать ГАМК гораздо более эффективным в открытии канала и вызывании торможения (рис. 22.7). Считается, что участок на рецепторе, который связывает бензодиазепины, обычно используется возникающим в норме веществом в мозгу, хотя эти эндогенные молекулы пока не идентифицированы.

Бензодиазепины, из которых, пожалуй, наиболее хорошо известен валиум (диазепам), являются высокоэффективным методом лечения острой тревоги. На самом деле практически все препараты, стимулирующие действие ГАМК, являются анксиолитиками, включая активный компонент алкогольных напитков — этанол. Уменьшением беспокойства, вероятно, объясняется (по крайней мере частично) широкое употребление алкоголя в обществе. Анксиолитическое действие алкоголя также является очевидной причиной того, что тревожные расстройства и злоупотребление алкоголем часто идут рука об руку.

Мы можем заключить, что успокоительные эффекты бензодиазепинов обусловлены подавлением активности в цепях мозга, участвующих в реакции на стресс. Для восстановления нормального функционирования в этих цепях может потребоваться лечение бензодиазепином. Действительно, исследование с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) пациентов с паническим расстройством (см. врезку 7.3 в главе 7, том 1) продемонстрировало уменьшение количества участков связывания бензодиазепина в областях лобной коры, что указывает на повышенную реактивность во время тревоги (рис. 22.8). Эти результаты являются обнадеживающими не только потому, что помогают выявить участки действия бензодиазепина в мозге, но также потому, что допускают: причиной тревожного расстройства является изменение в эндогенной регуляции ГАМК-рецепторов.

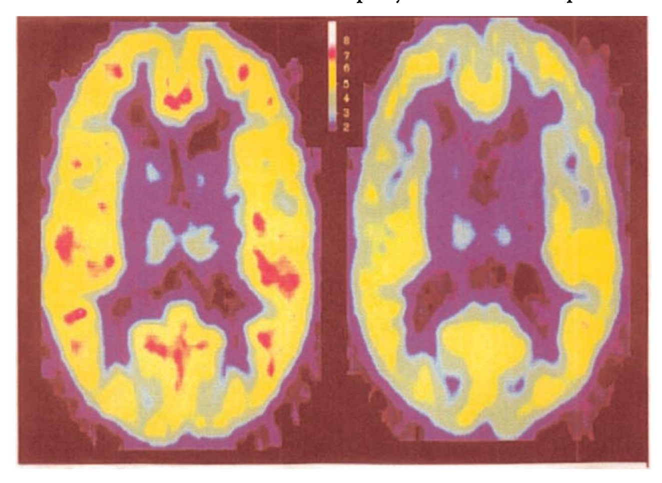


***Рис. 22.8.* Снижение связывания радиоактивного бензодиазепина у пациента с паническим расстройством.** ПЭТ-сканы в горизонтальной плоскости мозга здорового человека (слева) и мозга человека, страдающего паническим расстройством (справа). Цветовая кодировка указывает на количество участков связывания бензодиазепина в мозге (горячие цвета указывают на большее количество; холодные цвета указывают на меньшее). Лобная кора, расположенная в верхней части скана, показывает гораздо меньшее количество связывающих участков у человека с паническим расстройством. (*Источник:* [*Malizia* et al., 1998, fig. 1])

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) широко используются в лечении расстройств настроения, о чем мы поговорим чуть позже. Тем не менее СИОЗС также очень эффективны для лечения других психических расстройств, в частности ОКР. Напомним, что серотонин выделяется по всему мозгу диффузной модулирующей системой, берущей начало в ядрах шва ствола головного мозга (см. рис. 15.13). Действие серотонина опосредовано рецепторами, сопряженными с G-бел-

ком, и прекращается при обратном его захвате белками-переносчиками серотонина в терминале аксона. Таким образом, как следует из названия, СИОЗС продлевают действие высвобождаемого серотонина на их рецепторы путем ингибирования обратного захвата. В одном из недавних исследований высокая частота возникновения ОКР у членов отдельных семей была связана с редкой мутацией гена — переносчика серотонина, что еще раз указывает на участие серотонина в развитии этой болезни.

Однако, в отличие от бензодиазепинов, анксиолитическое действие СИОЗС не является моментальным. Терапевтические эффекты развиваются медленно, в течение нескольких недель, в ответ на регулярный ежедневный прием препаратов. Эти данные указывают на то, что моментальное повышение внеклеточного серотонина, вызванное СИОЗС, *не вызывает* анксиолитического эффекта. Скорее, эффект возникает благодаря адаптации нервной системы к хроническому повышению серотонина в мозге, через некоторое структурное или функциональное изменение, которое пока не известно. Мы вернемся к обсуждению действия СИОЗС, когда будем говорить о депрессии. Тем не менее очень интересно отметить в контексте тревожных расстройств, что одним из адаптивных ответов на СИОЗС является возрастание количества глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе. Действие СИОЗС может ослабить беспокойство с помощью усиления регуляции обратной связи КРГ-нейронов в гипоталамусе (см. рис. 22.6).

Хотя бензодиазепины и СИОЗС доказали свою эффективность в лечении широкого спектра тревожных расстройств, в настоящее время разрабатываются новые препараты на основе нашего текущего понимания реакции на стресс. Одной перспективной мишенью для лекарственных средств являются рецепторы КРГ. КРГ не только используется нейронами гипоталамуса для регуляции высвобождения АКТГ гипофизом, но также применяется в качестве нейромедиатора в некоторых центральных цепях, участвующих в реакции на стресс. Например, некоторые нейроны центрального ядра миндалины содержат КРГ, а инъекции КРГ в мозг могут вызвать полноценную реакцию на стресс и признаки тревоги. Таким образом, есть надежда, что антагонисты рецепторов КРГ будут полезны в лечении некоторых тревожных расстройств.

АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Аффект — медицинское определение для обозначения эмоционального состояния или настроения; **аффективные расстройства** — это нарушения настроения. Ежегодно более 9% всего населения страдает одним из расстройств настроения.

Описание аффективных расстройств

Случайное кратковременное чувство подавленного настроения – "легкая хандра" – является обычной реакцией на события из жизни, такие как потеря или разочарование, и мы не считаем это расстройством. Тем не менее аффективное расстройство, которое психиатры и психологи называют *депрессией,* является чем-то более продолжительным и гораздо более серьезным, характеризующимся чувством, будто ваше эмоциональное состояние больше не находится под вашим контролем. Оно может возникнуть внезапно, часто без видимой внешней причины, и, если его не лечить, то длится, как правило, от четырех до двенадцати месяцев.

Депрессия – это серьезное заболевание. Она является основной причиной самоубийств, ежегодно уносящих более 38 000 жизней только в США. Депрессия также широко распространена. Возможно, до 20% всего населения в течение своей жизни страдало от больших, выводящих из строя эпизодов депрессии. У людей, страдающих биполярным расстройством, приступы депрессии чередуются с эмоциональными взлетами, которые также могут быть очень разрушительными.

Большая депрессия

Психическое заболевание, известное как **большая депрессия,** является наиболее распространенным расстройством настроения, затрагивающим 6% населения Земли каждый год. Основными симптомами являются снижение настроения и интереса или удовольствия от любых видов деятельности. Для диагностирования большой депрессии эти симптомы должны присутствовать каждый день в течение как минимум двух недель и не быть связанными с очевидной тяжелой утратой. Другие симптомы таковы.

- Потеря (или повышение) аппетита.
- Бессонница (или чрезмерная сонливость).
- Усталость.
- Чувство бесполезности и вины.
- Снижение способности концентрироваться.
- Периодические мысли о смерти.

Эпизоды большой депрессии обычно длятся не более 2 лет, хотя примерно у 17% пациентов болезнь может иметь хроническое, непрестанное течение. Тем не менее без лечения депрессия повторяется в 50% случаев, а после трех и более эпизодов вероятность рецидива возрастает более чем на 90%. Еще одно проявление депрессии, поражающее 2% всего взрослого населения, называется *дистимией.* Более легкая, чем большая депрессия, дистимия имеет хроническое "тлеющее" течение и редко исчезает спон-

танно. Большая депрессия и дистимия встречаются в два раза чаще у женщин, чем у мужчин.

Биполярное расстройство

Как и большая депрессия, **биполярное расстройство** является цикличным расстройством настроения. Оно состоит из повторяющихся эпизодов мании или смешанных маниакально-депрессивных эпизодов и, следовательно, также называется *маниакально-депрессивным расстройством.* **Мания** (происходит от французского слова, означающего "сумасшедший" или "бешеный") — это особый период постоянного и патологически приподнятого или раздражительного настроения. Во время маниакальной фазы наблюдаются такие общие симптомы.

- Завышенная самооценка или напыщенность.
- Сниженная потребность во сне.
- Повышенная разговорчивость или чувство давления, побуждающее продолжать разговор.
- Полет мыслей или субъективное ощущение, что мысли убегают.
- Рассеянность.
- Усиленная целенаправленная деятельность.

Еще одним симптомом является расстройство мышления. Общими чертами этого являются дурашливость, вызывающее или раскованное поведение, распущенность или другое безрассудное поведение.

Согласно современным диагностическим критериям, существует два типа биполярного расстройства. Биполярное расстройство I типа характеризуется только что описанными маниакальными эпизодами (с последующими случаями большой депрессии или без нее) и встречается у примерно 1% населения, поражая в равной степени как мужчин, так и женщин. Биполярное расстройство II типа, затрагивающее около 0,6% населения, характеризуется *гипоманией,* более легкой формой мании, которая не связана с указанными нарушениями в мыслях или действиях. У некоторых людей гипомания на самом деле может принимать форму заметного повышения производительности, свершений или креативности (врезка 22.2). Тем не менее биполярное расстройство II типа также всегда связано с эпизодами большой депрессии. Когда гипомания чередуется с периодами депрессии, которые недостаточно серьезны, чтобы называться "большой депрессией" (т.е. меньше симптомов и более короткая продолжительность), это расстройство называется *циклотимией.*



Врезка 22.2. Это интересно

Волшебная апельсиновая роща в кошмаре

Уинстон Черчилль называл это своим “черным псом” [1]. Писатель Ф. Скотт Фицджеральд часто ловил себя на мысли, что “ненавидит ночь, потому что не может спать, и ненавидит день, потому что он переходит в ночь” [2]. Это было “ужаснейшим из всех зол существования” для композитора Гектора Берлиоза [3]. Все они говорили о своей борьбе с депрессией, длящейся всю жизнь. Выдающиеся творческие люди, начиная с шотландского поэта Роберта Бернса и заканчивая американским гранж-рокером Куртом Кобейном, страдали аффективными расстройствами. Биографические заметки известных художников дают повод для тревоги: по оценочным показателям, большая депрессия у них встречается примерно в десять раз чаще, чем у остальных людей, а случаи биполярного расстройства — в тридцать раз чаще.

Многие художники красноречиво описывают свои неудачи. Но могут ли расстройства настроения на самом деле усилить большой талант и творческую продуктивность? Конечно, большинство людей с расстройствами настроения не являются необычайно творческими и не имеют необычного воображения, а большинство художников не страдают маниакально-депрессивными расстройствами. Тем не менее художники с биполярным расстройством иногда могут извлекать энергию и вдохновение из своего состояния. Эдгар Аллан По писал о своих циклах депрессии и мании: “Я чрезвычайно ленивый и удивительно трудолюбивый — поочередно” [4]. Поэт Майкл Дрэйтон размышлял об “этом прекрасном безумии...которым по праву должен обладать поэтический мозг” [5]. Исследования показали, что гипомания может усилить определенные когнитивные процессы, активизировать оригинальные и уникальные мысли и даже улучшить языковые способности. Маниакальные состояния могут также уменьшить потребность во сне, способствовать интенсивной и усердной концентрации, создать непоколебимую уверенность в себе и устранить волнение о социальных нормах — возможно, именно то, что вам нужно, чтобы расширить границы творческой креативности.

Безумие поэта гораздо чаще является бичом, чем вдохновением. Для Роберта Лоуэлла маниакальные переживания были “волшебной апельсиновой рощей в кошмаре” [6]. Муж Вирджинии Вульф описал, как “она говорила почти без остановки два или три дня, не обращая внимания ни на кого в комнате или любые обращения к ней” [7]. Трудно переоценить глубину меланхолии, которая может сопровождать большую депрессию. Говорят, что количество самоубийств среди поэтов в 5–18 раз выше, чем в целом среди населения. Поэт Джон Китс однажды в отчаянии написал: “Я в таком состоянии, что, если бы я был под водой, то не пошевелился бы, чтобы всплыть наверх” [8]. Но, когда настроение Китса изменилось, за 9-месячный период в 1819 г. он создал бо́льшую часть своих лучших стихов и умер от туберкулеза в возрасте 25 лет. На рис. А показано, как резко волнообразный выход музыкальных произведений Роберта Шумана соответствует колебаниям его маниакально-депрессивных эпизодов.

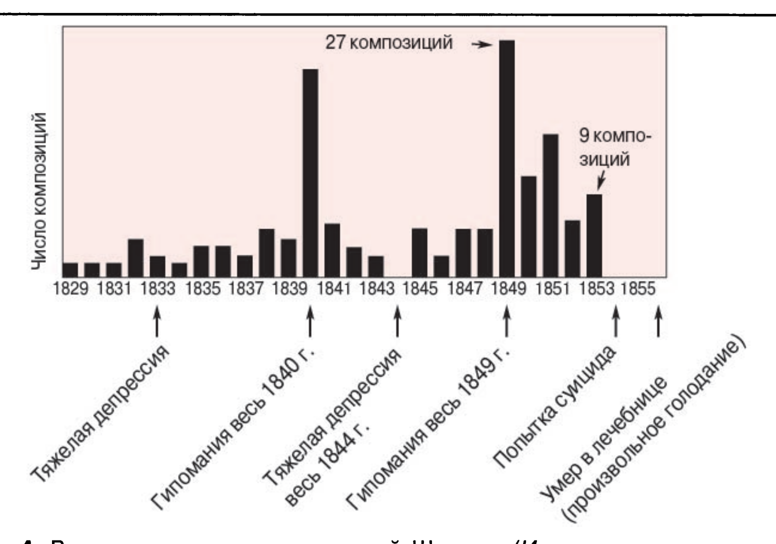


Рис. А. Выход музыкальных композиций Шумана. (*Источник:* адаптировано из [*Slater* and *Meyer*, 1959])

Психиатр Кей Р. Джемисон предположил, что "депрессия — это взгляд на мир сквозь затемненное стекло, а мания — это взгляд сквозь калейдоскоп, часто сверкающий, но расколотый" (9). Сегодня нам повезло, потому что существует эффективное лечение для обоих случаев — затемненного стекла и калейдоскопа, за которые надо платить такую высокую цену.

Источники

1. Quoted in Ludwig A.M. 1995. *The Price of Greatness: Resolving the Creativity and Madness Controversy*. New York: Guilford Press, C. 174.
2. F. Scott Fitzgerald. 1956. *The Crack-Up. In The Crack-Up and Other Stories*. New York: New Directions, C. 69–75.
3. Hector Berlioz. 1970. *The Memoirs of Hector Berlioz*, trans. David Cairns. St. Albans, England: Granada, C. 142.
4. Edgar Allan Poe. 1948. Letter to James Russell Lowell, June 2, 1844. In *The Letters of Edgar Allan Poe, Vol. 1*, ed. John Wand Ostrom. Cambridge, MA: Harvard University Press, C. 256.
5. Michael Drayton. 1753. "To my dearly beloved Friend, Henry Reynolds, Esq.; of Poets and Poesy", lines 109-110, ***The Works of Michael Drayton, Esq.***, vol. 4, London: W. Reeve.
6. Ian Hamilton. 1982. *Robert Lowell: A Biography*. New York: Random House, C. 228.
7. Leonard Woolf. 1964. *Beginning Again: An Autobiography of the Years 1911 to 1918*. New York: Harcourt Brace, C. 172-173.
8. Цит. по Kay Jamison в презентации *Depression and Related Affective Disorders Association/Johns Hopkins Symposium*, Baltimore, Maryland, April 1997.
9. Jamison K.R. Manic-depressive illness and creativity. *Scientific American* 272: 62–67.

Биологические основы аффективных расстройств

Как и большинство психических расстройств, аффективные расстройства отражают одновременное нарушение функционирования многих частей мозга. Как же еще мы можем объяснить сосуществование симптомов — от пищевых расстройств и расстройств сна до потери способности концентрироваться? По этой причине исследование было сосредоточено на роли диффузных модуляторных систем с их широко представленными и разнообразными эффектами. Однако за последние несколько лет было обнаружено, что ГГН-система и связанные с ней зоны коры головного мозга также играют немаловажную роль в депрессии. Давайте более подробно рассмотрим нейробиологию аффективных расстройств.

Моноаминовая гипотеза

Первый реальный признак того, что депрессия может возникнуть в результате нарушения в центральных диффузных модуляторных системах, появился в 1960 г. Препарат под названием *резерпин*, введенный для контроля высокого кровяного давления, вызывал тяжелую депрессию примерно в 20% случаев. Резерпин вызывает истощение центральных катехоламинов и серотонина, препятствуя их упаковке в синаптические везикулы. Еще один класс лекарств, используемых для лечения туберкулеза, вызывал заметное повышение настроения. Эти препараты подавляют *моноаминоксидазу* (МАО), фермент, который разрушает катехоламины и серотонин. Еще один пазл головоломки встал на свое место, когда нейроученые признали, что препарат “Имипрамин”, разработанный несколькими годами ранее как антидепрессант, ингибирует обратный захват выделенного серотонина и норадреналина, тем самым способствуя их действиям в синаптической щели. В результате этих наблюдений исследователи разработали гипотезу, что настроение тесно связано с уровнями высвобождаемых “моноаминовых” нейромедиаторов — норадреналина и/или серотонина в мозге. Согласно этой идее, называемой **моноаминовой гипотезой аффективных расстройств**, депрессии являются следствием дефицита в одной из этих диффузных модуляторных систем (рис. 22.9). Действительно, как мы сейчас увидим, общим для многих современных лекарственных препаратов для лечения депрессии является усиленная нейротрансмиссия в центральных серотонинергических и/или норадренергических синапсах.

Однако прямая связь между настроением и модулятором все же слишком упрощена. Возможно, самая большая проблема — это клинический результат, говорящий о том, что для развития антидепрессантного действия всех этих препаратов требуется нескольких недель, даже если они оказывают почти моментальное воздействие на передачу в модуляторных

синапсах. Другая проблема заключается в том, что другие лекарства, которые повышают уровни НА в синаптической щели, такие как кокаин, не эффективны в качестве антидепрессантов. Новая гипотеза состоит в том, что эффективные лекарства, которые облегчают депрессию, обеспечивают долгосрочные адаптивные изменения в мозге, включая изменения в экспрессии генов. Одна адаптация происходит в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая, как мы увидим далее, также задействована в расстройствах настроения.

Диатез-стрессовая гипотеза

Данные четко указывают на то, что расстройства настроения связаны с наследственностью, и наши гены предрасполагают нас к этому типу психических заболеваний. Медицинский термин, обозначающий предрасположенность к определенному заболеванию, — *диатез*. Ученые также установили, что насилие или игнорирование в раннем детстве, наряду с другими жизненными стрессами, являются важными факторами риска в развитии аффективных расстройств у взрослых. Согласно **диатез-стрессовой гипотезе аффективных расстройств**, ГГН-ось является основным местом, где генетические и экологические воздействия объединяются, вызывая расстройства настроения.

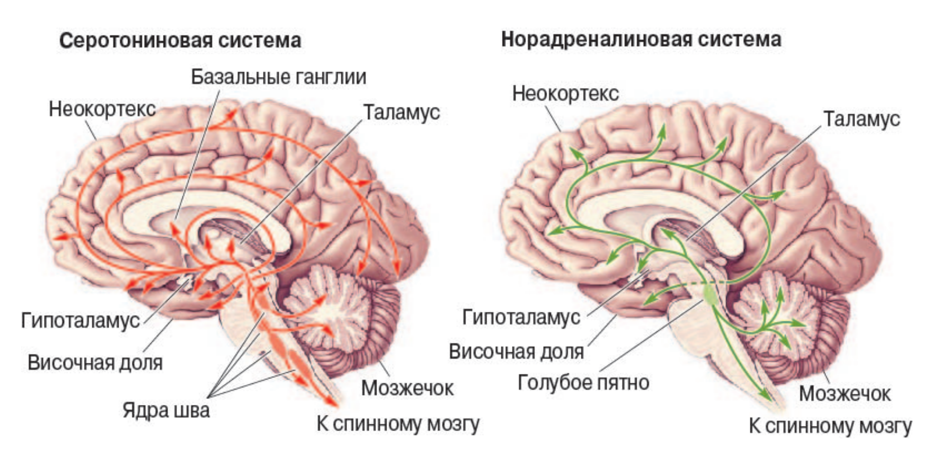


***Рис. 22.9.* Диффузные модуляторные системы, связанные с аффективными расстройствами.** Норадреналиновые и серотониновые системы, описанные в главе 15, характеризуются широким охватом проекций аксонов

Как мы уже видели, повышенная активность ГГН-системы связана с тревожными расстройствами. Тем не менее тревога и депрессия часто существуют параллельно (по сути, такая "сопутствующая патология" является скорее правилом, чем исключением). Действительно, одним из самых

очевидных фактов во всей биологической психиатрии является гиперактивность кортикотропной оси у пациентов с тяжелой депрессией: уровень кортизола в крови у них повышен наряду с концентрацией КРГ в спинномозговой жидкости. Может ли эта гиперактивная ГГН-система, оказывающая вредные воздействия на функцию мозга, быть *причиной* депрессии? Результаты исследований на животных весьма показательны. КРГ, вводимый в мозг животных, вызывает поведенческие эффекты, сходные с эффектами у людей, страдающих большой депрессией: бессонница, снижение аппетита и интереса к сексу и, конечно же, повышенное поведенческое проявление тревоги.

Напомним, что активация кортизолом глюкокортикоидных рецепторов гиппокампа обычно приводит к ингибированию обратной связи ГГН-оси (см. рис. 22.6). У пациентов с депрессией эта обратная связь нарушена, что объясняет, почему функция кортикотропной оси гиперактивна. Молекулярной основой пониженной реакции гиппокампа на кортизол является снижение количества глюкокортикоидных рецепторов. Что управляет количеством глюкокортикоидных рецепторов? Проводя интересную параллель с факторами, влияющими на расстройство настроения, ответим: гены, моноамины и опыт раннего детства.

Глюкокортикоидные рецепторы, как и все белки, являются продуктом генной экспрессии. Как было показано на крысах, степень экспрессии генов глюкокортикоидных рецепторов регулируется ранним сенсорным опытом. Крысы, получавшие обильную материнскую заботу в младенчестве, экспрессируют больше глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе, меньше КРГ в гипоталамусе и проявляют пониженную тревогу в зрелом возрасте. Материнское влияние может быть заменено повышенной тактильной стимуляцией малышей. Тактильная стимуляция активирует восходящие серотонинергические сигналы к гиппокампу, а серотонин запускает длительное повышение экспрессии гена глюкокортикоидного рецептора. Большее количество глюкокортикоидных рецепторов защищает животное от стрессов в зрелом возрасте. Тем не менее полезное влияние опыта ограничено важным периодом ранней постнатальной жизни – стимуляция уже взрослых крыс не давала такого же эффекта. Насилие над детьми и отсутствие проявления заботы, помимо генетических факторов, как известно, подвергает людей риску развития аффективного и тревожного расстройств, а эти результаты с животными говорят о той же причине. Повышение уровня КРГ в головном мозге и снижение ингибирования обратной связи ГГН-системы, делают мозг особенно уязвимым для развития депрессии.

Расстройство передней поясной коры

Функциональные исследования мозга постоянно обнаруживают повышенную метаболическую активность в **передней поясной коре** у пациентов, страдающих депрессией, в состоянии покоя (рис. 22.10). Эта область мозга считается "связующим узлом" обширной сети взаимосвязанных структур, которые включают прочие области лобной коры, гиппокамп, миндалину, гипоталамус и ствол мозга. Гипотеза о том, что дисфункция передней поясной коры способствует развитию симптомов большой депрессии, подтверждается рядом данных, включая исследования, которые показали, что активность в ней увеличивается при воспоминании о печальном автобиографическом событии и уменьшается после успешного медицинского лечения депрессии. На основании этих результатов передняя поясная кора считается важным связующим звеном между внутренне вырабатывающимся эмоциональным состоянием и ГГН-осью.

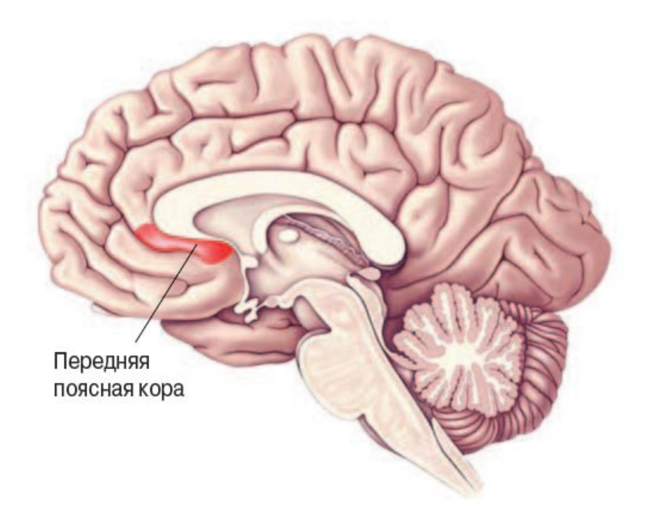


Рис. 22.10. **Передняя поясная кора.** Активность в этой области, проанализированная с помощью ПЭТ- или фМРТ-сканирования, оказалась повышена у пациентов, страдающих глубокой депрессией, и понижена после результате успешного лечения

Лечение аффективных расстройств

Расстройства настроения очень распространены, и бремя, которое они налагают на здоровье, счастье и продуктивность человека, огромно. К счастью, мы располагаем несколькими методами лечения.

Электросудорожная терапия

Вы можете удивиться, узнав, что один из самых эффективных методов лечения депрессии и мании состоит в понижении судорожной активности в височных долях. При **электросудорожной терапии** (ЭСТ) электрические токи пропускают между двумя электродами, расположенными на коже головы. Локальная электростимуляция вызывает судорожные разряды в мозге, но пациенту дают анестезию и миорелаксанты, чтобы избежать сильных движений во время процедуры. Преимуществом ЭСТ является то, что облегчение может наступить быстро, иногда после первого сеанса лечения. Эта характеристика ЭСТ особенно важна в случаях, когда высок риск самоубийства. Однако неблагоприятным эффектом ЭСТ является потеря памяти. Как мы увидим в главе 24, структуры височных долей (включая гиппокамп) играют жизненно важную роль в памяти. Как правило, ЭСТ разрушает воспоминания о событиях, предшествующих лечению, но могут затрагивать и события вплоть до 6-месячной давности. Кроме того, ЭСТ может временно нарушать хранение новой информации.

Механизм, с помощью которого ЭСТ облегчает депрессию, неизвестен. Однако, как упоминалось ранее, одной из структур височной доли, поражаемой при ЭСТ, является гиппокамп, который, как мы видели, участвует в регуляции КРГ и ГГН-оси.

Психотерапия

Психотерапия может быть эффективной при лечении легких и умеренных случаев депрессии. Основная цель психотерапии – помочь пациентам с депрессией преодолеть негативные взгляды на себя и свое будущее. Нейробиологическая основа лечения не установлена, хотя мы можем сделать вывод, что это связано с установлением когнитивного неокортикального контроля моделей активности в нарушенных цепях.

Антидепрессанты

Для лечения расстройств настроения применяется ряд высокоэффективных фармакологических методов лечения. **Антидепрессанты** включают: 1) трициклические соединения (названные по их химической структуре), такие как имипрамин, который, помимо прочего, блокирует обратный захват норадреналина и серотонина белками-переносчиками; 2) СИОЗС, например флуоксетин, который действует только на серотониновые терминали; 3) селективные ингибиторы обратного захвата НА и 5-ГТ, например венлафаксин; 4) ингибиторы МАО, например фенелзин, который уменьшает ферментативную деградацию серотонина и норадреналина (рис. 22.11). Все эти препараты повышают уровень моноаминовых нейро-

медиаторов в мозге; однако, как уже упоминалось, для развития их терапевтического эффекта требуются недели.

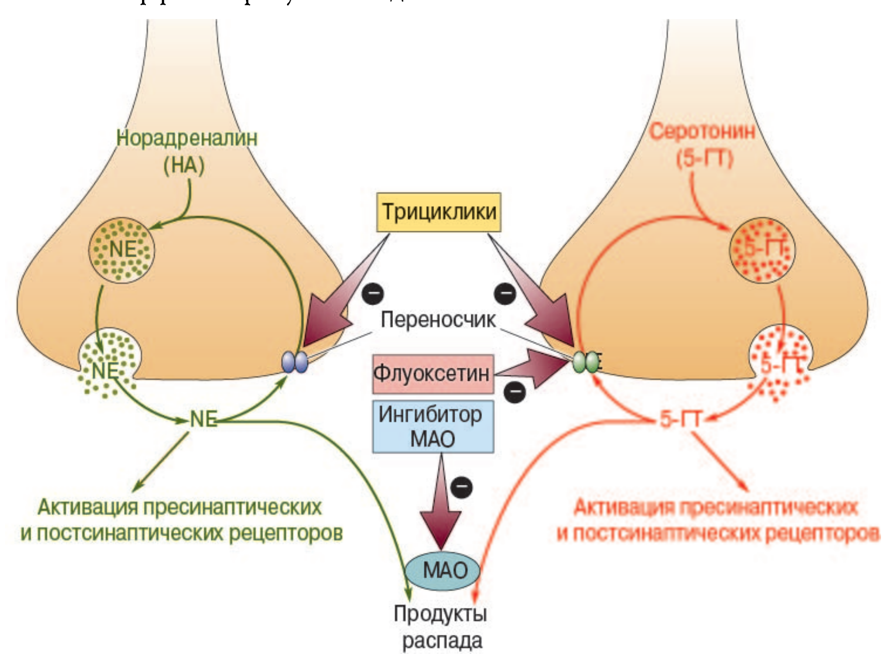


***Рис. 22.11.* Антидепрессанты и биохимические жизненные циклы норадреналина и серотонина.** В качестве антидепрессантов используются ингибиторы МАО, трициклики и СИОЗС. Ингибиторы МАО усиливают действие НА и 5-ГТ, предотвращая их ферментативное разрушение. Трициклики усиливают действие НА и 5-ГТ, блокируя обратный захват. СИОЗС действуют так же, но избирательно в отношении серотонина

Адаптивная реакция в мозге на клиническое действие этих лекарств достоверно не установлена. Тем не менее интригующим открытием было то, что клинически эффективное лечение антидепрессантами ослабляет у людей гиперактивность ГГН-системы и передней поясной коры. Исследования на животных показали, что этот эффект может быть отчасти связан с повышением экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе, что возникает в ответ на длительное повышение уровня серотонина. Напомним, что КРГ играет решающую роль в реакции ГГН-оси на стресс. Новые лекарства, которые действуют как антагонисты рецепторов КРГ, в настоящее время находятся в стадии разработки и тестирования. Недавние исследования также показали, что длительное лечение с помощью СИОЗС увеличивает *нейрогенез*, увеличение числа новых нейронов, в гиппокампе (нейрогенез обсуждается далее в главе 23). Примечательно, что это увеличение может быть важно для полезных поведенческих эффектов СИОЗС,

предположительно отчасти за счет усиления контроля гиппокампа над ГГН-системой.

Длительная задержка между началом лечения и эффектом антидепрессантов представляет собой не только научную загадку, но и клиническую трудность. Пациенты бывают разочарованы, когда их ожидания на улучшение не сбываются, и это может временно усугубить депрессию. Это является серьезным ограничением, особенно в тех случаях, когда существует высокий риск самоубийства. Поэтому ведутся поиски быстродействующих антидепрессантов, для начала действия которых не требуются недели приема. Надежда на достижение этой цели подпитывалась последними данными о том, что однократная внутривенная доза обезболивающего препарата *кетамина* может быстро облегчить симптомы депрессии на протяжении нескольких дней. Хотя эти выводы поддерживают идею быстродействующих антидепрессантов, сам кетамин не используется при лечении депрессии. Как мы обсудим позже в контексте шизофрении, кетамин может вызывать тяжелые психотические эпизоды, требующие госпитализации. Антидепрессивные эффекты наблюдаются только после того, как препарат выводится из организма, а психотические симптомы уменьшаются. Таким образом, как и с другими методами лечения депрессии, его терапевтический эффект, по-видимому, вызван некоторой адаптивной реакцией на препарат. Однако в случае кетамина эта адаптация происходит гораздо быстрее, чем с другими антидепрессантами, используемыми в клинической практике сегодня.

Литий

К настоящему времени у вас, вероятно, сложилось (правильное) впечатление, что до недавнего времени большинство методов лечения психических расстройств обнаруживалось практически случайно. Например, ЭСТ появилась изначально в 1930-е гг. в качестве крайней меры лечения психотического поведения на основании ошибочного мнения, что эпилепсия и шизофрения не могут сосуществовать у одного человека. Только позже было показано, что она является эффективным лечением большой депрессии по причинам, которые до сих пор остаются неизвестными.

"Счастливое просвещение" вновь случилось во время работы по изобретению высокоэффективного метода лечения биполярного расстройства. В 1940-х гг. австралийский психиатр Джон Кейд искал психоактивные вещества в моче пациентов с маниакальными расстройствами. Он вводил морским свинкам мочу или компоненты мочи и наблюдал за их поведенческими реакциями. Кейд хотел проверить влияние мочевой кислоты, но испытывал трудности с получением ее в растворе. Вместо этого он использовал урат лития, потому что тот легко растворялся и был легкодоступен в

аптеке. Совершенно неожиданно он заметил, что такое лечение успокаивало морских свинок (он предсказывал обратный эффект). Из-за того что другие соли лития также вызывали этот поведенческий эффект, он пришел к выводу, что именно литий, а не компонент мочи, в ответе за это. Кейд продолжал проводить тестирование применения лития на пациентах с манией, и, что удивительно, это сработало. Последующие исследования показали, что литий очень эффективен в стабилизации настроения пациентов с биполярным расстройством, предотвращая не только рецидив мании, но также эпизоды депрессии (рис. 22.12).

Литий влияет на нейроны различными способами. В растворе он представляет собой одновалентный катион, который свободно проходит через натриевые каналы нейронов. Внутри нейрона литий препятствует нормальному обороту фосфатидилинозитолбифосфата (PIP_2), предшественника молекул важных вторичных посредников, которые вырабатываются в ответ на активацию некоторых нейромедиаторных рецепторов, сопряженных с G-белками (см. главу 6, том 1). Литий также препятствует действию аденилатциклазы, необходимой для создания вторичного посредника цАМФ и киназы гликогенсинтазы, важного фермента энергетического обмена клетки. Почему литий является таким эффективным методом лечения биполярного расстройства, все же остается совершенно непонятным. Как и в случае с другими антидепрессантами, терапевтические эффекты лития требуют длительного времени до начала проявления. Ответ, вероятно, также заключается в адаптивных изменениях в центральной нервной системе (ЦНС), но характер этих изменений еще предстоит определить.

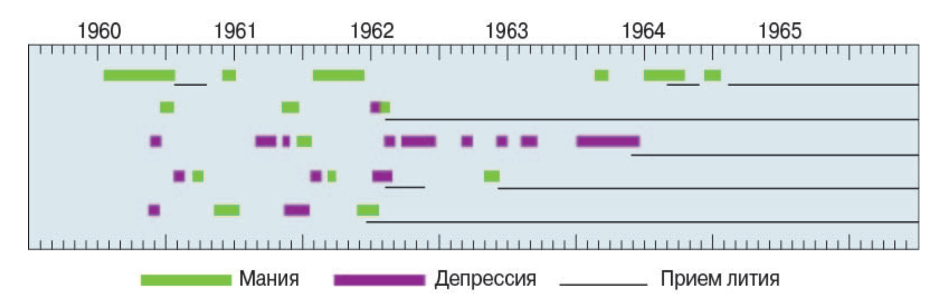


Рис. 22.12. **Стабилизирующий настроение эффект лития у пяти пациентов.** (*Источник:* адаптировано из [*Barondes*, 1993, p. 139])

Глубокая стимуляция мозга

У значительной части пациентов тяжелая депрессия не отвечает на лечение ЭСТ, медикаментами или психотерапией. В таких случаях требуются более решительные меры, одна из которых представляет собой хирургиче-

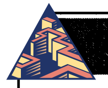
скую процедуру, в которой электрод имплантируется глубоко в мозг. Этот подход к лечению депрессии впервые был применен Хелен Майберг, неврологом из Университета Эмори (врезка 22.3). Напомним, что активность в передней части поясной коры увеличивается при грусти и уменьшается при успешном лечении с помощью стандартных антидепрессантов. Наблюдение за тем, что активность в данной области не удается снизить у пациентов с постоянной, устойчивой к лечению депрессией, вдохновило Майберг на использование прямой стимуляции мозга для изменения его активности. Хотя это кажется нелогичным, электростимуляция данной области может реально *понизить* активность в мозговых цепях, которые хронически гиперактивны (причины остаются неясными, но, вероятно, при этом активируются ингибиторные нейроны). Действительно, Майберг и команда нейрохирургов из Университета Торонто обнаружили, что электрическая стимуляция описанной области передней поясной коры, включая поле Бродмана 25, может моментально облегчить симптомы депрессии.

Напомним, что во время большинства нейрохирургических процедур пациент остается в сознании, возможно, потому что в мозгу нет болевых рецепторов. Таким образом, в эксперименте Майберг во время операции пациенты могли сообщать о влиянии стимуляции. Они описали "внезапное успокоение" или "легкость" и "исчезновение пустоты" при включении стимулятора. Эти пациенты были выписаны из больницы с имплантированными электродами, подключенными к стимулятору на батарейках, который непрерывно посылал электрические импульсы. Большинство пациентов получали длительное облегчение и снижение симптомов депрессии.

Данные результаты вызвали большой резонанс в этой сфере, но все еще считаются предварительными. Проводятся дополнительные исследования, чтобы подтвердить эти изначальные результаты. Очевидно то, что операция на мозге всегда считается последним из доступных методов лечения.

ШИЗОФРЕНИЯ

Хотя может быть трудно до конца понять сложность аффективных и тревожных расстройств, все мы имеем некоторое представление о том, что это такое, потому что они являются крайностями в спектре состояний мозга, относящихся к нормальному опыту. То же самое нельзя сказать о шизофрении. Это тяжелое психическое расстройство искажает мысли и восприятие таким образом, что здоровым людям трудно это понять. Шизофрения является серьезной проблемой общественного здравоохранения, которая поражает 1% взрослого населения. В одних только США от этого расстройства страдает более двух миллионов человек.



Врезка 22.3. Дорогой открытий



Настройка депрессивных сетей

Хелен Майберг

В мои планы никогда не входило изучать депрессию. Я невролог, а депрессия, как принято считать, выходит за пределы компетенции моей специальности. Хотя у многих пациентов с неврологическими расстройствами развивалась депрессия, она часто рассматривалась как неспецифическая реакция на тревожный диагноз (инсульт, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и т.д.). Кроме того, не было интуитивного понимания того, что такое глобальное изменение, как депрессия, может быть локализовано в конкретных областях мозга, как, например, языковое нарушение может быть связано с нарушением конкретных частей лобной или височной доли. По большому счету, до начала 1990-х гг., когда развитие нейровизуализации изменило поле исследований, стратегии изучения и лечения депрессии у неврологических пациентов были зеркальным отражением стратегий лечения пациентов с депрессией без выявленных неврологических заболеваний — сфокусированным на химии мозга.

К 2001 г. мы многое узнали о функциональной нейроанатомии депрессии. Используя позитронно-эмиссионную томографию и функциональную магнитно-резонансную томографию, мы определили паттерны активности, которые разделили пациентов с депрессией на группы, в зависимости от их симптомов. Мы также изучили изменения, которыми отличаются реакции на антидепрессанты от реакций на психотерапию, и выявили базовые модели, которые могли руководить выбором лечения в каждом случае. Начала появляться диаграмма мозговых разветвлений при депрессии.

Примерно в это же время у нас была возможность непосредственно исследовать роль подмозолистой зоны поясной коры (поле Бродмана 25) в нашей развивающейся сети депрессии (рис. А). Мы имели сходящиеся подтверждения об одинаковых изменениях в этой области при широком спектре эффективных методов лечения депрессии. Мы также знали, что невозможность добиться изменений в этой области была связана с отсутствием реакции на лечение. Мы предположили, что облегчение состояния глубокой депрессии может быть достигнуто с помощью очаговой стимуляции головного мозга устоявшимися нейрохирургическими методами, используемыми для лечения болезни Паркинсона, — глубокой стимуляцией мозга (ГСМ). Как сказал хирург, вживление электродов в нашу предполагаемую цель — подмозолистое белое вещество поясной извилины — является операцией, технически не более сложной и рискованной, чем имплантация в базальные ганглии, применяемая при лечении болезни Паркинсона, или примерно такой же. Мы убедились, что нужно попытаться сделать это, но какой пациент будет подходящим для такой процедуры?

Устойчивая к лечению депрессия является тяжелым состоянием, характеризующимся отсутствием реакции на лечение многочисленными доступными антидепрессантными препаратами, а также электросудорожную терапию. То, в чем я не отдавала себе отчет в годы моего изучения депрессии, так это в банальности наших определений и рейтинговых шкал, поскольку они не могли охватить

степень страдания, испытываемого пациентами, что можно описать только как злокачественное, болезненное, распространяющееся состояние устойчивой душевной боли и физической недееспособности, не знающее "облегчения".

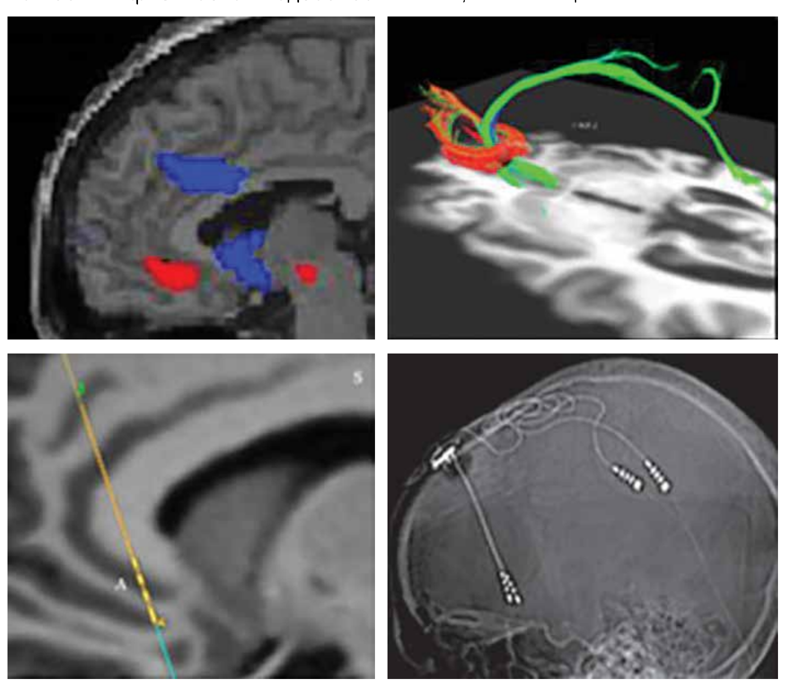


Рис. А. **Аномальная активность в передней части поясной коры и использование ГСМ для ее коррекции. Вверху слева: ПЭТ-скан пациента с депрессией, демонстрирующий увеличенный кровоток — указывающий на повышенную активность — в подмозолистой поясной коре (красный). ГСМ успокаивает эту зону. Вверху справа: диффузионно-взвешенное МРТ-сканирование, проведенное перед операцией для определения пересечения трех пучков белого вещества, проходящих через подмозолистую поясную область и, таким образом, определяющее оптимальное место для имплантации электрода ГСМ. Внизу слева: структурное МРТ-сканирование, проведенное в операционной для планирования и проверки целевого местоположения имплантированного электрода ГСМ. Справа внизу: послеоперационная рентгенограмма черепа с фактическими имплантированными электродами ГСМ. (*Источник:* изображения предоставлены Dr. Helen Mayberg)**

Я до сих пор помню тот первый случай утром 23 мая 2003 г. Мы были подготовлены технически, знали, куда нужно имплантировать и какие побочные эффекты следует ожидать. Но в остальном у нас не было никаких ожиданий. Что может быть, когда вы делаете то, чего никогда не делали никогда? Наша пациентка была в сознании (ГСМ-электроды имплантировались с использованием местной анестезии), и было достаточно легко наблюдать очевидное — дискомфорт, боль, общую подавленность. Главная цель состояла в том, чтобы установить электроды, а

затем включить их и убедиться, что не произошло ничего плохого. Изначально мы были настроены на то, что настоящая работа предстоит позже, как когда мы будем тестировать различные параметры стимуляции, чтобы достичь клинического эффекта — процесс, который подобно лечению другими видами антидепрессантов займет недели.

План заключался в том, чтобы наблюдать, обеспечив пациентке безопасность, и, если что-либо пойдет не так, выключить электроды. Так что мы не ожидали, что настроение пациентки резко улучшится во время тестирования второго контакта на левом электроде. Как только пошел электрический ток, пациентка внезапно спросила, сделали ли мы что-то еще. Она чувствовала себя спокойно, легко и безмятежно, как не чувствовала себя долгое время. Я смотрела на нее, стоя рядом с нестерильной стороны хирургического стола. Ее глаза стали шире, она оглядывалась по сторонам; ее речь стала заметно громче и меньше запиналась; она была больше захвачена комнатой и мной. Как будто мы попали в точку и буквально выключили ее "негативное" чувство, позволяя всему остальному мозгу делать то, что он хочет. А потом мы сбросили напряжение назад до нуля; облегчение исчезло, и вернулась пустота. Этот момент изменил все, что я знала о депрессии и ее изучении.

Характеристика шизофрении

Шизофрения характеризуется потерей контакта с реальностью и нарушением мыслей, восприятия, настроения и движений. Обычно расстройство проявляется в подростковом или раннем зрелом возрасте и, как правило, сохраняется в течение всей жизни. Понятие, введенное в 1911 г. швейцарским психиатром Эйгеном Блейлером, приблизительно означает "расколотое мышление" из-за его наблюдения, что многие пациенты словно колеблются между нормальным и ненормальным состояниями. Тем не менее существует много вариаций в проявлениях шизофрении, включая постоянно прогрессирующие разновидности. На самом деле пока не ясно, является ли то, что называется шизофренией, одним заболеванием или несколькими.

Симптомы шизофрении делятся на две категории: позитивные и негативные. *Позитивные симптомы* отражают наличие ненормальных мыслей и таких видов поведения, как:

- бред;
- галлюцинации;
- нарушенная речь;
- грубо дезорганизованное или кататоническое поведение.

Негативные симптомы отражают отсутствие реакций, присутствующих в норме. Эти симптомы включают в себя:

- сниженное проявление эмоций;
- бедность речи;
- трудность инициирования целенаправленного поведения;
- ухудшение памяти.

Лица, страдающие шизофренией, часто имеют бредовые идеи, организованные вокруг определенной темы; например, они могут полагать, что их преследуют могучие враги. Идеи часто сопровождаются слуховыми галлюцинациями (например, они слышат воображаемые голоса), связанными с той же бредовой идеей. Также может отмечаться отсутствие эмоциональных проявлений (что называется "эффектом уплощения") в сочетании с дезорганизованным поведением и бессвязной речью. Речь может сопровождаться дурашливостью и смехом, который, кажется, не имеет никакого отношения к тому, что говорится. В некоторых случаях шизофрения сопровождается особыми произвольными движениями, такими как неподвижность и ступор (кататония), странными позами и гримасами, бессмысленным, попугайским повторением слов или фраз.

Биологические основы шизофрении

Понимание нейробиологической основы шизофрении представляет одну из самых больших проблем нейробиологии, потому что расстройство поражает многие характеристики, которые делают нас людьми: мышление, восприятие, самосознание. Несмотря на значительный прогресс, все же гораздо большему мы еще должны научиться.

Гены и окружение

Шизофрения передается по наследству. Как показано на рис. 22.13, вероятность наличия расстройства варьируется в зависимости от количества генов, полученных от заболевшего члена семьи. Если у вашего однояйцевого близнеца есть шизофрения, вероятность того, что она проявится у вас, составляет около 50%. Вероятность того, что вы заболеете, понижается вместе с уменьшением количества генов, общих со страдающим шизофренией членом семьи. Эти данные говорят о том, что шизофрения – это в первую очередь генетическое заболевание. Недавно исследователи определили несколько конкретных генов, которые, скорее всего, повышают восприимчивость к шизофрении. Почти все эти гены играют важную роль в синаптической передаче, ее пластичности или росте синапсов.

Однако помните, что однояйцевые близнецы имеют абсолютно идентичные гены. Так почему же в 50% случаев один из близнецов избегал шизофрении, в то время как другой мог стать шизофреником? Ответ, должно быть, кроется в окружающей среде. Другими словами, дефектные гены,

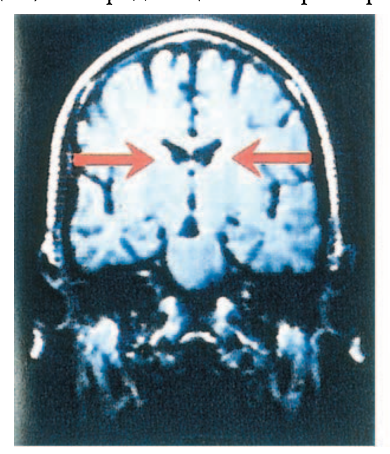
похоже, делают некоторых людей уязвимыми для факторов окружающей среды, вызывающих шизофрению. Хотя симптомы могут не появляться до достижения человеком двадцати лет, убедительные доказательства говорят о том, что биологические изменения, вызывающие это состояние, начинаются на ранней стадии развития, возможно, даже еще до рождения. Вирусные инфекции на этапе развития плода и в раннем детском возрасте, наряду с недостаточным грудным вскармливанием, относятся к числу способствующих факторов. Кроме того, экологические стрессы на протяжении всей жизни, как выяснилось, усугубляют течение расстройства. Ряд исследований показывает, что использование марихуаны повышает риск развития шизофрении у генетически уязвимых подростков.



Рис. 22.13. **Семейная природа шизофрении.** Риск развития шизофрении увеличивается вместе с количеством общих генов, что подразумевает генетическую основу болезни. (*Источник:* адаптировано из [*Gottesman*, 1991, р. 96])

Шизофрения связана с физическими изменениями в мозге. Интересный пример показан на рис. 22.14. На рисунке представлены сканы мозгов однояйцевых близнецов, один из которых страдает шизофренией, а второй нет. Обычно структура мозга однояйцевых близнецов практически идентична. Однако в данном случае в мозге близнеца с шизофренией наблюдается увеличение боковых желудочков, что отражает сокращение окружающей их ткани мозга. Данное отличие наблюдалось при сканиро-

вании большого числа людей; мозг шизофреников имеет в среднем значительно большее отношение размера желудочка к размеру мозга, чем мозг людей, не страдающих этим расстройством.



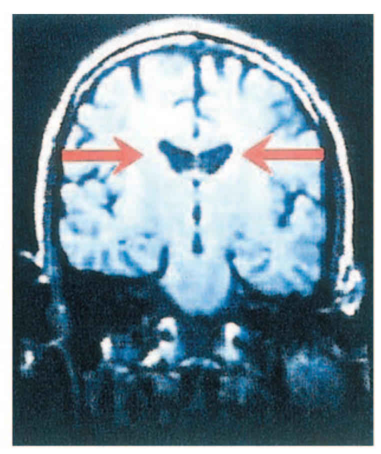


***Рис. 22.14.* Увеличенные латеральные желудочки при шизофрении.** Эти МРТ-сканы получены с мозга идентичных близнецов. Верхний скан мозга принадлежит нормальному из них; а тот, что внизу, принадлежит близнецу с установленным диагнозом шизофрения. Обратите внимание на увеличенные боковые желудочки у брата с шизофренией, указывающие на потерю мозговой ткани. (*Источник:* [*Barondes*, 1993, p. 153])

Тем не менее такие выраженные структурные изменения не всегда видны в мозгу шизофреников. Важные физические изменения в их мозгу также происходят с микроскопическими структурами и с функциями корковых связей. Например, шизофреники часто имеют дефекты миелиновой оболочки вокруг аксонов в коре головного мозга, хотя не совсем ясно, является это причиной или следствием заболевания. Очередной распространенной находкой, наблюдаемой при шизофрении, является уменьшение толщины коры и нарушения ненормального послойного расположения нейронов (рис. 22.15). Изменения в синапсах и некоторых нейромедиаторных системах также имеют место. Как мы увидим далее, особое внимание было сфокусировано на изменениях в химической синаптической передаче, опосредованной дофамином и глутаматом.

Дофаминовая гипотеза

Напомним, что дофамин является нейромедиатором, используемым другой диффузной модуляторной системой (рис. 22.16). Связь между *мезокортиколимбической дофаминовой системой* и шизофренией была установлена на основе двух основных наблюдений. Первое касается воздействия амфетамина на здоровых людей. Вспомните из обсуждения в главе 15, что амфетамин усиливает передачу сигналов в катехоламинергических синапсах

и вызывает высвобождение дофамина. Нормальное стимулирующее действие амфетамина слабо напоминает шизофрению. Тем не менее из-за его вызывающих привыкание свойств, люди, употребляющие амфетамины, с целью удовлетворения тяги, часто подвергают себя риску приема все большего количества препарата. Возникшая в результате передозировка может привести к психотическому эпизоду с позитивными симптомами, которые практически неотличимы от симптомов шизофрении. Это говорит о том, что психоз так или иначе связан со слишком большим содержанием катехоламинов в мозге.

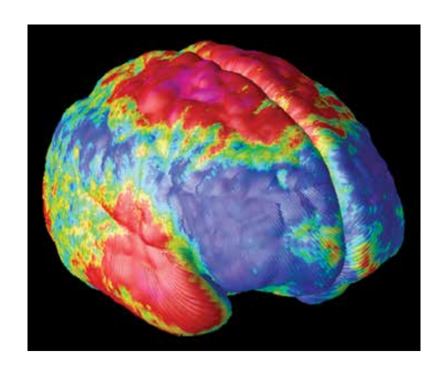


***Рис. 22.15.* Потеря коркового серого вещества у шизофреников в подростковом периоде.** В течение пяти лет мозг 12 пациентов с ранним началом шизофрении неоднократно сканировался, в возрасте от 13 до 18 лет. Это изображение показывает среднегодовое изменение толщины их коркового серого вещества; красный цвет указывает на области наибольшей потери, а синий — на отсутствие изменений. Серьезные потери (до 5% в год) наблюдаются в теменной, моторной и передней височной коре. (*Источник:* фото публикуется с разрешения [*Thompson* et al., 2001, fig. 1])

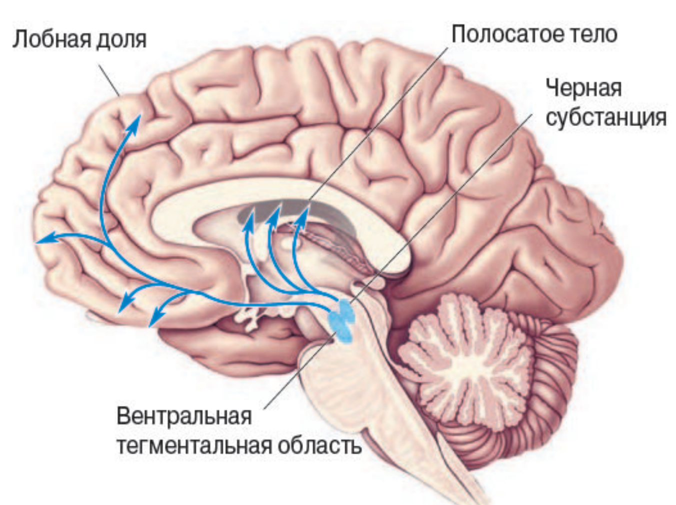


***Рис. 22.16.* Дофаминергические диффузные модуляторные системы головного мозга.** Мезокортиколимбической дофаминовой системе, которая начинается в вентральной тегментальной области, предписывают роль в возникновении шизофрении. Вторая дофаминергическая система, начинающаяся в черной субстанции, участвует в контроле полосатого тела за произвольными движениями

Второй причиной, чтобы ассоциировать дофамин с шизофренией, является влияние на ЦНС препаратов, которые эффективно снижают позитивные симптомы расстройства. В 1950-х гг. исследователи обнаружили, что *хлорпромазин*, первоначально разработанный как антигистаминный препарат, может предотвращать позитивные симптомы шизофрении. Хлорпромазин и другие родственные ему антипсихотические препараты, вместе называемые **нейролептиками**, как позже выяснилось, являются сильными блокаторами дофаминовых рецепторов, особенно D_2-рецептора. При исследовании большого количества нейролептиков зависимость между их эффективной дозой и способностью связываться с D2-рецепторами оказалась поразительной (рис. 22.17). На самом деле эти же препараты эффективны при лечении амфетаминовых и кокаиновых психозов. Согласно **дофаминовой гипотезе шизофрении**, психотические эпизоды при шизофрении инициируются именно активацией дофаминовых рецепторов.



Рис. 22.17. **Нейролептики и D_2-рецепторы.** Дозы нейролептиков, эффективные для контроля шизофрении, хорошо коррелируют со способностью этих препаратов связываться с D_2-рецепторами. Единицами на оси Y являются концентрации препаратов в молях, которые подавляют половину D_2-рецепторы в мозге. Препараты с более высокой аффинностью блокируют рецепторы при более низких концентрациях. (*Источник:* адаптировано из [*Seeman*, 1980])

Несмотря на отчетливую связь между позитивными симптомами шизофрении и дофамином, похоже, что это расстройство представляет собой больше, чем чрезмерная активация дофаминовой системы. Одним из признаков этого является то, что недавно разработанные антипсихотические препараты, например клозапин, слабо влияют на D_2-рецепторы. Эти препараты называются *атипичными нейролептиками*, что указывает на новый характер их действия. Механизм, с помощью которого эти соединения оказывают свое нейролептическое действие, еще не до конца изучен, но предполагается, что он связан с серотониновыми рецепторами.

Глутаматная гипотеза

Еще одно указание на то, что к шизофрении, кроме дофамина, имеет отношение еще что-то, вытекает из поведенческих эффектов приема *фенциклидина* (*PCP*) и *кетамина*. Эти препараты были представлены в 1950-х гг. в качестве анестетиков. Тем не менее многие пациенты испытывали побочные эффекты, среди которых галлюцинации и паранойя, продолжавшиеся иногда несколько дней. Хотя PCP больше не используется в клинике, в настоящее время он является распространенным нелегальным наркотиком, известным среди наркоманов как "ангельская пыль". Кетамин, который до сих пор используется в ветеринарной медицине, также добрался до улиц, где его называют "особым К", или "витамином К". Интоксикация PCP и кетамином вызывает многие симптомы шизофрении как позитивные, так и негативные. Тем не менее ни один из препаратов не влияет на дофаминергическую передачу; они влияют на синапсы, которые используют в качестве нейромедиатора глутамат.

Напомним из главы 6 (том 1), что глутамат является основным быстрым возбуждающим нейромедиатором в мозге, и что НМДА-рецепторы являются одним из подтипов глутаматных рецепторов. Действие PCP и кетамина заключается в ингибировании НМДА-рецепторов (рис. 22.18). Таким образом, согласно **глутаматной гипотезе шизофрении**, расстройство отражает снижение активации НМДА-рецепторов в мозге.

Чтобы изучить нейробиологию шизофрении, нейроученые попытались установить модели расстройства у животных. Низкие дозы PCP, постоянно вводимые крысам, вызывали биохимические и поведенческие изменения мозга, которые напоминали изменения у пациентов при шизофрении. Мыши, которые были генетически модифицированными таким образом, чтобы экспрессировать меньшее количество НМДА-рецепторов, также проявляли некоторые признаки шизофренического поведения, в том числе повторяющиеся движения, возбуждение и изменение социального взаимодействия с другими мышами (рис. 22.19). Конечно, мы не знаем, чувствуют ли мыши-мутанты паранойю и слышат ли воображаемые голо-

са. Но важно то, что наблюдаемые поведенческие отклонения могут быть уменьшены путем лечения мышей традиционными или атипичными нейролептическими препаратами.

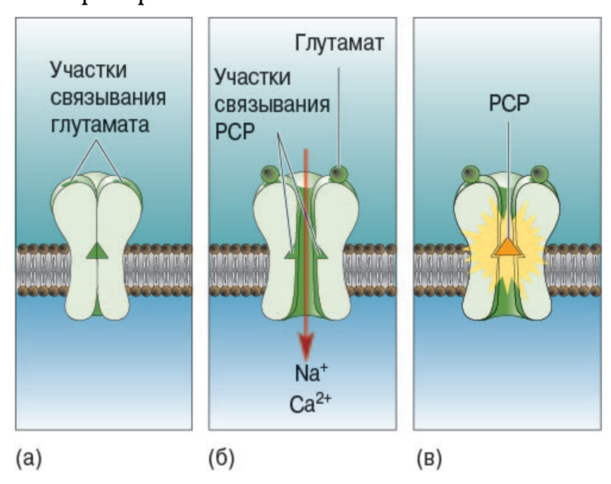


Рис. 22.18. **Блокировка НМДА-рецептора фенциклидином.** НМДА-рецепторы — это глутамат-зависимые ионные каналы. (а) При отсутствии глутамата канал закрыт. (б) В присутствии глутамата канал открывается, обнажая участки связывания PCP. (в) Канал блокируется при вхождении и связывании PCP. Блокада НМДА-рецепторов мозга с помощью PCP производит поведенческие эффекты, напоминающие симптомы шизофрении

Хотя все лекарства, которые ингибируют НМДА-рецепторы, ухудшают память и когнитивные способности, не все они воспроизводят позитивные симптомы шизофрении у людей. Ключевое отличие заключается в механизме их действия. PCP и кетамин не препятствуют связыванию глутамата с рецептором, как другие ингибиторы НМДА-рецепторов. Вместо этого они действуют, проникая в канал и закрывая его пору. Следовательно, блокада PCP и кетамином возможна только тогда, когда рецепторы активны, а каналы открыты. Эта особенность заставила исследователей задуматься о том, не опосредуются ли психомиметические эффекты этих препаратов определенной популяцией нейронов с постоянной высокой активностью и тонической активацией НМДА-рецепторов. Одна такая популяция состоит из кортикальных ГАМКергических нейронов коры мозга. Ингибирование НМДА-рецепторов на этих нейронах может привести к искажению мышления и обработки сенсорной информации. Примечательно, что посмертное изучение мозга лиц с шизофренией обнаружило недостаток в коре многих интернейронов.

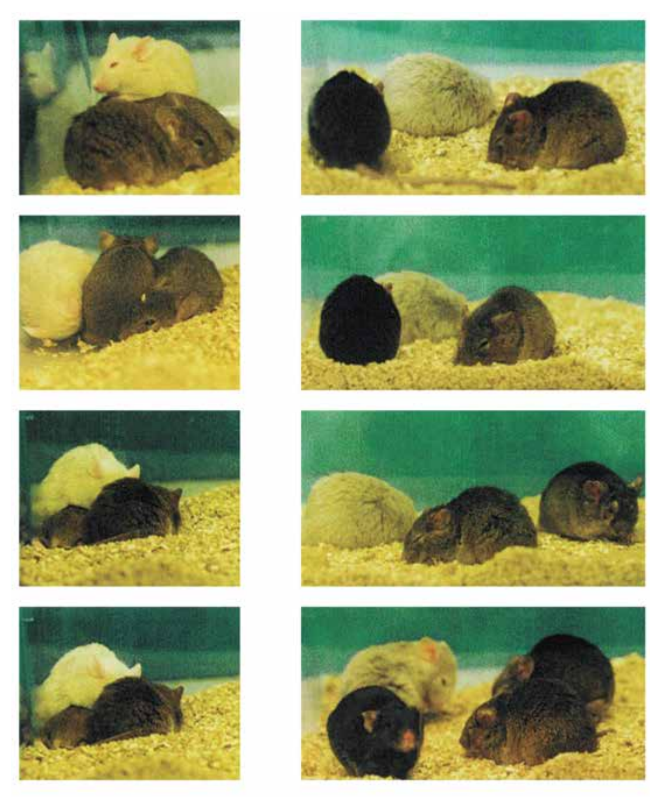


Рис. 22.19. **Социальная абстиненция у мутантных мышей с уменьшенным количеством НМДА-рецепторов.** У мышей слева нормальное количество НМДА-рецепторов. Фотографии были сделаны с интервалом тридцать минут в течение двух часов, чтобы отслеживать социальное поведение. Эти мыши, как правило, гнездятся вместе. Мыши справа были генетически модифицированы таким образом, чтобы экспрессировать меньшее количество НМДА-рецепторов. Обратите внимание, что эти мыши, как правило, избегают социальных контактов друг с другом. (*Источник:* [*Mohn* et al., 1999, p. 432])

Лечение шизофрении

Лечение шизофрении состоит из лекарственной терапии в сочетании с психосоциальной поддержкой. Как упоминалось ранее, обычные нейролептики, такие как хлорпромазин и галоперидол, воздействуют на D_2-рецепторы. Эти препараты снижают позитивные симптомы шизофрении у большинства пациентов. К сожалению, препараты также имеют множество побочных эффектов, связанных с их действием на допаминергические сигналы к полосатому телу, которые исходят от черной субстанции (см. главу 14, том 2). Неудивительно, что эффекты, блокирующие дофами-

новые рецепторы в полосатом теле, напоминают симптомы болезни Паркинсона, включая ригидность, тремор и трудности с инициацией движений. Хроническое лечение обычными нейролептиками также может привести к появлению *поздней дискинезии*, которая характеризуется непроизвольными движениями губ и челюсти. Многие из этих побочных эффектов не наблюдаются при использовании атипичных нейролептиков, таких как клозапин и рисперидон, потому что они не действуют непосредственно на рецепторы дофамина в полосатом теле. Кроме того, эти лекарства более эффективны в борьбе с негативными симптомами шизофрении.

Новейшим фокусом в исследованиях лекарственных препаратов является НМДА-рецептор. Ученые надеются, что повышение чувствительности НМДА-рецепторов в мозге, в сочетании с уменьшением активации D_2-рецептора, сможет еще больше облегчать симптомы шизофрении.

РЕЗЮМЕ

Нейронаука оказала огромное влияние на психиатрию. Сегодня психическое расстройство признано следствием патологических изменений в мозге, и психиатрическое лечение направлено на исправление этих изменений. Не менее важно то, что нейронаука изменила отношение общества к людям, страдающим от психических расстройств. Подозрительность к психически больным людям медленно уступает место состраданию. Психические болезни сегодня признаны болезнями организма, наряду с гипертонией и диабетом.

Несмотря на значительный прогресс в лечении психических расстройств, мы еще очень плохо понимаем то, как современные методы лечения магически влияют на мозг. В случае лекарственной терапии мы с большой точностью знаем, что влияет на химическую синаптическую передачу. Но во многих случаях мы не понимаем, почему для начала проявления терапевтического эффекта лекарства требуются недели. Еще меньше известно о том, как психосоциальное лечение влияет на мозг. В целом ответ, похоже, заключается в адаптивных изменениях, которые происходят в мозгу в ответ на лечение.

Мы также не знаем причин большинства психических расстройств. Ясно, что наши гены либо подвергают нас риску, либо защищают нас. Тем не менее окружающая среда также играет важную роль. Экологические стрессы до рождения могут способствовать развитию шизофрении, а те, которые происходят после рождения, могут вызвать депрессию. Однако не всякое влияние окружающей среды бывает плохим. Необходимая сенсорная стимуляция, особенно в раннем детстве, по-видимому, способна вы-

зывать адаптивные изменения, которые помогают защитить нас от развития психических заболеваний в дальнейшей жизни.

Психические расстройства и их лечение демонстрируют то, что наш прошлый опыт, будь то неизбежный стресс или фармакологически повышенный уровень серотонина, влияет на наш мозг и поведение. Конечно, гораздо более тонкий сенсорный опыт также оставляет свой след в мозге.



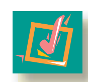
Ключевые термины

Психические расстройства и мозг
молекулярная медицина
патофизиология
индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК)

Тревожные расстройства
тревожное расстройство
паническое расстройство
обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)
гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) ось
адренокортикотропный гормон (АКТГ)
кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ)
глюкокортикоидный рецептор
анксиолитик
бензодиазепин
селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Аффективные расстройства
аффективное расстройство
большая депрессия
биполярное расстройство
мания
моноаминовая гипотеза аффективных расстройств
диатез-стрессовая гипотеза аффективных расстройств
передняя поясная кора
электросудорожная терапия (ЭСТ)
антидепрессант
литий

Шизофрения
шизофрения
нейролептик
дофаминовая гипотеза шизофрении
глутаматная гипотеза шизофрении



Обзорные вопросы

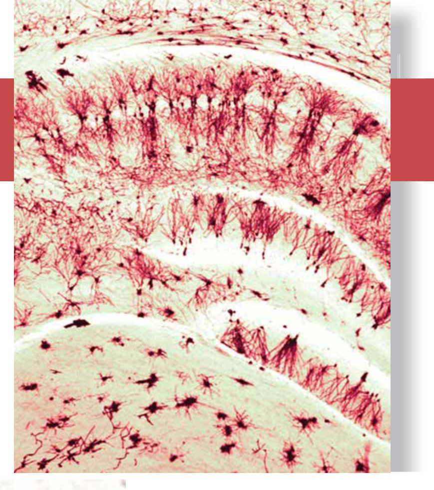
1. Как и где в мозге воздействуют бензодиазепины для уменьшения беспокойства?
2. Депрессия часто сопровождается нервной булимией, которая характеризуется частыми приемами пищи с последующей рвотой. Где в мозге пересекается регулирование настроения и аппетита?
3. Прижимание к маме в детстве может помочь вам лучше справиться со стрессом во взрослом возрасте. Почему?
4. Какие три вида препаратов используются для лечения депрессии? Что у них общего?
5. Психиатры часто ссылаются на дофаминовую теорию шизофрении. Почему они считают, что дофамин связан с шизофренией? Почему мы должны проявлять осторожность, принимая простую корреляцию между шизофренией и излишком дофамина?



Дополнительная литература

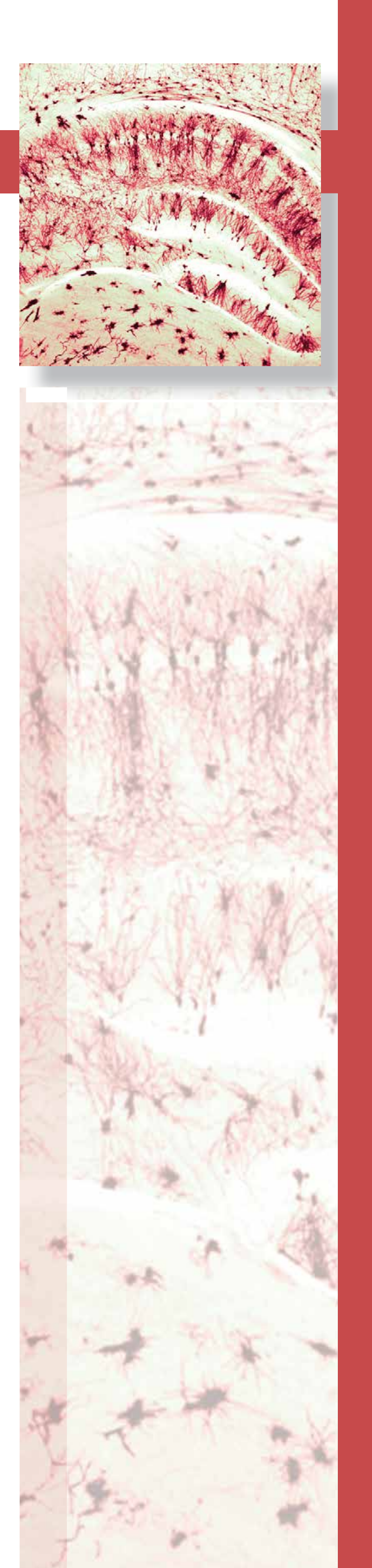
1. American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed.* Arlington, VA: American Psychiatric Association.
2. Andreasen N.C. 2004. *Brave New Brain: Conquering Mental Illness in the Era of the Genome.* New York: Oxford University Press.
3. Charney D.S., Nestler E.J., eds. 2004. *Neurobiology of Mental Illness, 2nd ed.* New York: Oxford University Press.
4. Harrison P.J., Weinberger D.R. 2005. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry* 10: 40–68.
5. Holtzheimer P.E., Mayberg H.S. 2011. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Annual Review of Neuroscience* 34: 289–307.
6. Insel T.R. 2012. Next generation treatments for psychiatric disorders. *Science Translational Medicine* 4: 1–9.

ЧАСТЬ 2



Изменяющийся мозг

ГЛАВА 23



Проводка мозга

В этой главе…

ВВЕДЕНИЕ

Мы видели, что большинство операций мозга зависит от удивительно точных взаимосвязей между 85 млрд его нейронов. В качестве примера рассмотрим точность проведения в зрительной системе, от сетчатки к латеральному коленчатому ядру (ЛКЯ), и далее к коре головного мозга, как показано на рис. 23.1. Все ганглионарные клетки сетчатки посылают аксоны к зрительному нерву, но только аксоны ганглионарных клеток из носовой части сетчатки пересекаются в зрительном перекресте. Аксоны из двух глаз смешиваются в зрительном тракте, но в ЛКЯ они вновь упорядочиваются в зависимости от: 1) типа ганглионарных клеток; 2) глаза, от которого они исходят (ипсилатерального или контралатерального); и 3) ретинотопического положения. Нейроны ЛКЯ проецируют аксоны в зрительные волокна, которые проходят через внутреннюю капсулу в первичную зрительную (полосатую) кору. Здесь они заканчиваются:

1) только в зоне 17 коры мозга;

2) только в определенных корковых слоях (в основном IV слое);

3) в соответствии с типом клеток и ретинотопичным положением.

В слое IV нейроны образуют очень точные связи с клетками в других слоях коры, которые соответствуют бинокулярному зрению и специализированы на обнаружении границ контрастности. Как же возникла такая точная проводка?

В главе 7 (том 1) мы рассмотрели развитие нервной системы у эмбриона и плода, чтобы понять, как она изменялась от простой трубки в раннем зародыше до взрослых структур, которые мы называем головной и спинной мозг. Здесь мы еще раз рассмотрим развитие мозга, на этот раз, чтобы увидеть, как формируется и изменяется проводящая система по мере созревания мозга. Мы увидим, что б*о*льшая часть соединений в мозге определяется генетическими программами, которые позволяют аксонам определять правильные пути и правильные мишени. Тем не менее маленький, но важный компонент окончательной проводки зависит от сенсорной информации об окружающем мире в раннем детстве. Таким образом, воспитание и природа сообща влияют на окончательное строение и функционирование нервной системы. Везде, где это возможно, мы будем использовать в качестве примера центральную зрительную систему, поэтому, прежде чем продолжать, вы можете быстро пролистать главу 10 (том 2).

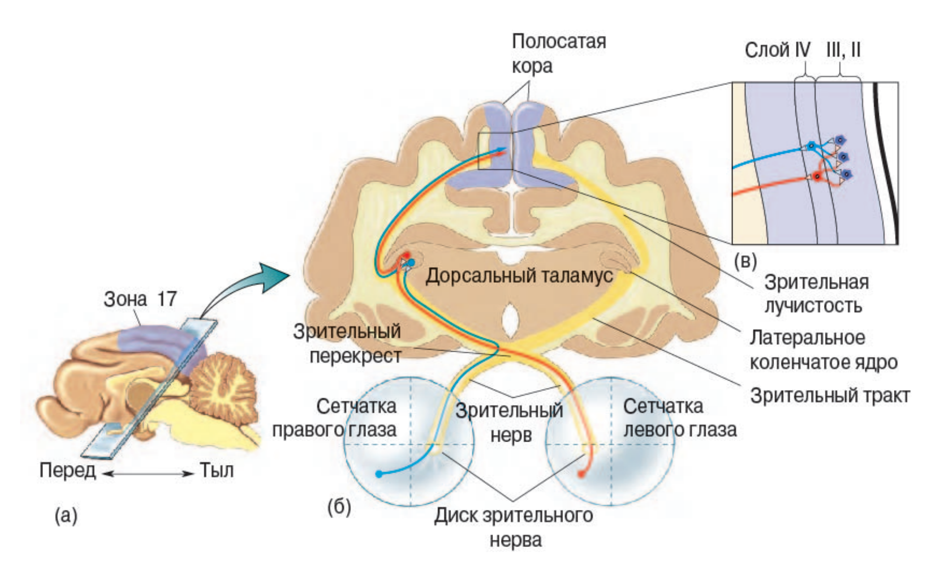


Рис. 23.1. **Компоненты ретиногеникулокортикального пути взрослого млекопитающего.** (а) Среднесагиттальный срез мозга кошки, показывающий расположение первичной зрительной коры (полосатая кора, зона 17). (б) Компоненты восходящего зрительного пути. Обратите внимание, что височная сетчатка правого глаза и носовая сетчатка левого глаза проецируют аксоны через зрительный нерв и зрительный тракт на ЛКЯ правого дорсального таламуса. Сигналы из глаз остаются разделенными в отдельных слоях на уровне данного синаптического реле. Нейроны ЛКЯ проецируются в полосатую кору в составе зрительной лучистости. Эти аксоны заканчиваются в основном в слое IV, где входящие сигналы от двух глаз сохраняют свою разграниченность. (в) Первая точка значительного объединения сигналов из обоих глаз находится в проекции клеток слоя IV на клетки слоя III

НЕЙРОГЕНЕЗ

Первый шаг в объединении всей нервной системы — это возникновение нейронов. В качестве примера рассмотрим полосатую кору. У взрослого человека она состоит из шести кортикальных слоев, а нейроны каждого из них имеют характерные внешние черты и связи, отличающие полосатую кору от других зон. Нейронная структура развивается в три основных этапа: пролиферация, миграция и дифференциация клеток.

Пролиферация клеток

Вспомните из главы 7, что мозг развивается из стенок пяти заполненных жидкостью пузырей. Эти заполненные жидкостью пространства сохраняются у взрослых и образуют желудочковую систему. На ранних этапах раз-

вития стенки пузыря состоят только из двух слоев: вентрикулярной зоны и маргинальной зоны. *Вентрикулярная зона* выстилает внутреннюю часть каждого пузыря, а *маргинальная зона* прилегает к мягкой мозговой оболочке. В этих слоях конечномозгового пузыря разыгрывается клеточный балет, который порождает все нейроны и глию зрительной коры. Хореографию клеточной пролиферации мы опишем ниже, и пять ее "позиций" соответствуют цифрам, взятым в кружок на рис. 23.2, *а*.

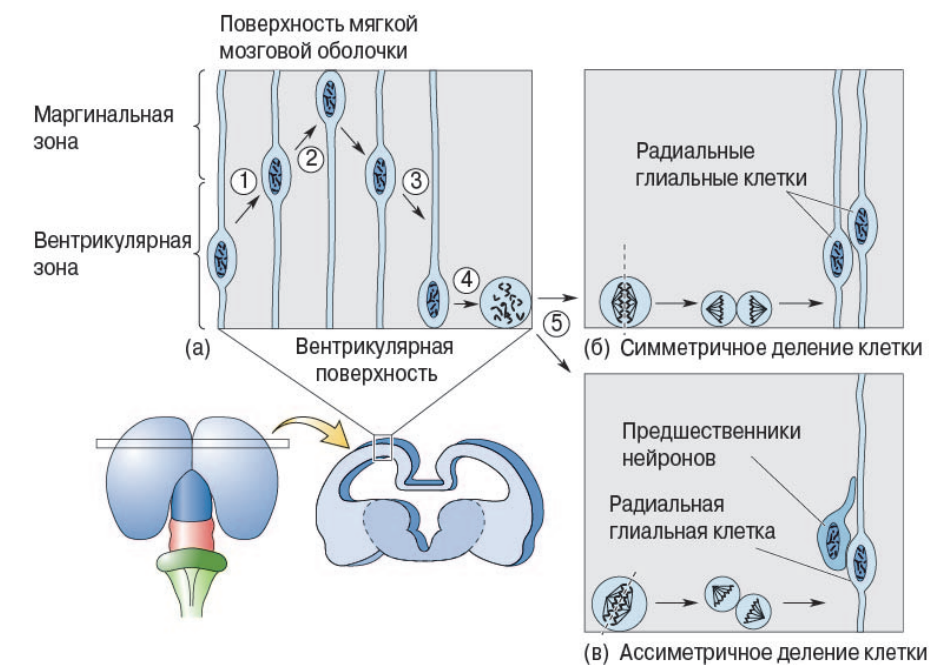


***Рис. 23.2.* Хореография клеточной пролиферации.** (**а**) Стенки мозговых пузырей изначально состоят только из двух слоев — маргинальной и вентрикулярной зоны. Каждая клетка выполняет характерный "танец", когда делится, что показано здесь слева направо. Числа в кружочках соответствуют пяти "позициям", описанным в тексте. Судьба дочерних клеток зависит от плоскости расщепления во время деления. (**б**) После симметричного клеточного деления обе дочерние клетки остаются в вентрикулярной зоне, чтобы продолжать делиться. (**в**) После асимметричного деления клеток дочерняя клетка, расположенная дальше от вентрикулярной зоны, прекращает деление и продолжает миграцию

1. *Первая позиция*: клетка в вентрикулярной зоне вытягивает отросток, направленный к мягкой мозговой оболочке.
2. *Вторая позиция*: ядро клетки мигрирует вверх от вентрикулярной поверхности к поверхности мягкой мозговой оболочки; ДНК клетки копируется.

3. *Третья позиция*: ядро, содержащее две полные копии генетических инструкций, возвращается назад на вентрикулярную поверхность.
4. *Четвертая позиция*: клетка убирает отросток с поверхности мягкой мозговой оболочки.
5. *Пятая позиция*: клетка делится на две части.

Эти делящиеся клетки — *предшественники нейронов*, которые дают начало всем нейронам и астроцитам коры мозга, они называются **радиальными глиальными клетками**. В течение многих лет считалось, что эти клетки служат только временной подложкой, чтобы направлять новообразованные нейроны в их конечные пункты назначения. Теперь мы понимаем, что радиальные глиальные клетки порождают большинство нейронов центральной нервной системы.

В начале эмбрионального развития число радиальных глиальных клеток исчисляется сотнями. Чтобы дать начало миллиардам нейронов в зрелом мозге, эти мультипотентные стволовые клетки (которые могут брать на себя несколько разных задач) делятся, чтобы расширить популяцию нейронных предшественников с помощью процесса, называемого *симметричным делением клеток* (рис. 23.2, *б*). Позже в ходе развития будет происходить, как правило, *асимметричное деление клеток*. В этом случае одна "дочерняя" клетка мигрирует, чтобы занять свою позицию в коре, где она никогда больше не будет делиться. Другая дочерняя клетка остается в вентрикулярной зоне, чтобы продолжать и дальше делиться (рис. 23.2, *в*). Радиальные глиальные клетки повторяют эту схему, пока все нейроны и глия коры не будут сформированы.

Подавляющее большинство нейрокортикальных нейронов у людей образуется между пятой неделей и пятым месяцем жизни плода, достигая на своем пике удивительной скорости — 250 000 новых нейронов в минуту. Хотя большинство процессов заканчиваются до рождения, определенные ограниченные области взрослого мозга сохраняют некоторую способность генерировать новые нейроны (врезка 23.1). Однако важно понимать, что, выполнив свое предназначение, дочерняя клетка никогда не будет делиться снова. Более того, в большей части областей мозга нейроны, с которыми вы родились, — это все, с чем вы будете жить всю оставшуюся жизнь.

Как определяется предназначение клетки? Помните, что все ваши клетки содержат один и тот же набор ДНК, который вы унаследовали от ваших родителей, поэтому каждая дочерняя клетка имеет одни и те же гены. Факторами, которые делают одну клетку отличной от другой, являются специальные гены, из которых генерируется иРНК и в конечном итоге белок. Таким образом, предназначение клетки регулируется различиями в экспрессии генов в процессе развития. Напомним из главы 2 (том 1), что

экспрессия генов регулируется клеточными белками, называемыми *факторами транскрипции*. Если факторы транскрипции, или "восходящие" молекулы, которые регулируют их, распределены неравномерно внутри клетки, то плоскость расщепления во время асимметричного деления клетки определяет, какие факторы передаются дочерним клеткам, что и определяет их предназначение (рис. 23.3).

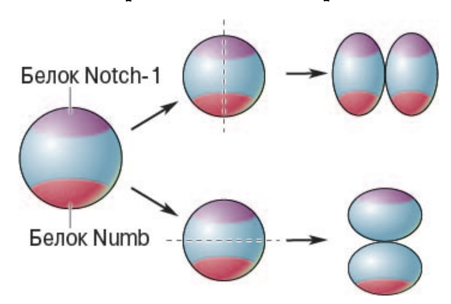


***Рис. 23.3.* Распределение клеточных компонентов в клетках-предшественниках.** Белки Notch-1 и Numb по-разному распределяются в клетках — предшественниках развивающегося неокортекса. Симметричное деление равномерно распределяет эти белки в дочерних клетках, а асимметричное деление — нет. Разное распределение белков в дочерних клетках является причиной их разных судеб

Зрелые корковые клетки можно разделить на глию и нейроны, а нейроны можно разделить далее по уровню, на котором они находятся, их дендритной морфологии, аксональным связям, а также нейромедиаторам, которые они используют. Можно было бы предположить, что такое разнообразие возникает из разных типов клеток-предшественников в вентрикулярной зоне. Другими словами, должен существовать один класс клеток-предшественников, из которого возникают только пирамидальные клетки слоя VI, другой, который дает начало клеткам слоя V, и так далее. Однако это не так. Множество разных типов клеток, включая нейроны и клетки глии, происходят от одной клетки-предшественника, в зависимости от того, какие гены транскрибировались на этапе раннего развития.

Конечное предназначение мигрирующей дочерней клетки определяется сочетанием факторов, в том числе возрастом клетки-предшественника, ее положением внутри вентрикулярной зоны и окружением в процессе деления. Пирамидные нейроны коры и астроциты происходят из дорсальной вентрикулярной зоны, в то время как ингибиторные интернейроны и олигодендроглия – из вентрального конечного мозга (рис. 23.4). Первые клетки, которые мигрируют из дорсальной вентрикулярной зоны, предназначены для оседания в слое, называемом **субпластинкой**, которая в конечном итоге исчезает в ходе развития. Следующими клетками, подлежащими делению, становятся нейроны слоя VI, за ними следуют нейроны V, IV, III и II слоев.

Стоит отметить, что бóльшая часть того, что мы понимаем о развитии коры мозга, была получена из исследований грызунов. Общие принципы, похоже, могут применяться к приматам вроде нас, но есть некоторые различия, касающиеся сложности новой коры приматов. Одним из них является возникновение второго пролиферативного слоя клеток, называемого

субвентрикулярной зоной. Нейроны, происходящие из субвентрикулярной зоны, предназначены для верхних слоев коры (слои II-III), которые в мозгу взрослого человека являются источником внутрикорковых связей, соединяющих области с различной цитоархитектурой. Разумно было бы предположить, что увеличение вычислительных мощностей мозга приматов частично является результатом этого отличия в развитии мозга.



***Рис. 23.4.* Источники корковых клеток.** Пролиферация корковых пирамидных нейронов и астроцитов происходит в вентрикулярной зоне дорсального конечного мозга. Однако ингибиторные интернейроны и олигодендроглия образуются в вентрикулярной зоне вентрального конечного мозга; следовательно, эти клетки должны мигрировать латерально на некоторое расстояние, чтобы добраться до их конечного пункта назначения в коре. (*Источник:* адаптировано из [*Ross* et al., 2003])

Клеточная миграция

Многие дочерние клетки мигрируют, скользя по тонким волокнам, выпускаемым радиальными глиальными клетками, которые пронизывают все расстояние между вентрикулярной зоной и мягкой мозговой оболочкой. Незрелые нейроны, называемые **клетками — предшественниками нейронов**, следуют по этим радиальным путям из вентрикулярной зоны к поверхности мозга (рис. 23.5). Когда сборка коры завершена, радиальная глия убирает свои отростки. Однако не все мигрирующие клетки следуют по пути, проложенному клетками радиальной глии. Около трети клеток — предшественников нейронов перемещаются горизонтально на своем пути к коре.



Врезка 23.1. Это интересно

Нейрогенез у взрослых людей (или как нейроученые научились любить бомбу)

В течение многих лет нейроученые считали, что нейрогенез — создание новых нейронов — ограничен ранним развитием мозга. Но новые открытия оспаривают эту точку зрения. Недавно выяснилось, что новые нейроны генерируются нейронными предшественниками в мозге взрослого человека.

Деление клетки требует синтеза ДНК, что может быть обнаружено путем подачи клеткам химически меченых молекул — предшественников ДНК. Клетки подвергаются делению тогда, когда предшественник готов включить химическую метку в их ДНК. В середине 1980-х гг. Фернандо Ноттебом из Университета Рокфеллера использовал этот подход, чтобы доказать, что новые нейроны генерируются в мозге взрослых канареек, особенно в областях, связанных с обучением пению. Это открытие подстегнуло интерес к нейрогенезу у млекопитающих, который впервые был по-настоящему описан в 1965 г. Джозефом Альтманом и Гопалом Дасом из Массачусетского технологического института. В последние несколько лет исследования Фреда Гейджа в Институте Солка четко показали, что новые нейроны генерируются у взрослых крыс в гиппокампе — структуре, важной для обучения и памяти (как мы увидим в главе 24). Интересно, что количество новых нейронов в этой области увеличивается, если животное помещают в обогащенную среду, наполненную игрушками и товарищами по играм. Кроме того, усиленный нейрогенез наблюдается, если имеется возможность ежедневной пробежки в колесе упражнений. В обоих случаях повышенное количество нейронов коррелирует с улучшением решения задач на запоминание, в которых принимает участие гиппокамп.

Однако до недавнего времени было неясно, продолжается ли нейрогенез в мозге взрослого человека. Определенный ответ, наконец, был получен в ходе анализа эксперимента, непроизвольно поставленного на населении Земли во времена холодной войны правительствами нескольких государств, в первую очередь США и СССР. В промежутке между 1955 и 1963 гг. в ходе ядерных испытаний в атмосфере были взорваны сотни ядерных бомб (рис. А), вызвав широкое распространение радиоактивных осадков. В окружающей среде наблюдался всплеск повышенного уровня радиоактивного изотопа углерода, ^{14}C, который был включен в биологические молекулы всех живых существ, в том числе реплицирующиеся ДНК человеческих нейронов. Эта радиоактивность поставила временную отметку на каждой клетке, рожденной во время “всплеска бомб”. Вдохновленные открытием Гейджа о грызунах, Кирсти Сполдинг, Йонас Фризен и их коллеги, работавшие в Каролинском институте в Стокгольме, Швеция, разработали методы обнаружения этих углеродных меток в человеческих нейронах при посмертном исследовании. Они обнаружили, что нейроны новой коры оставались такими же старыми, как и индивидуумы, это в соответствии с догмой означало, что новые клетки не генерировались в зрелом возрасте. Тем не менее данные показали, что нейроны в гиппокампе непрерывно генерировались на протяжении всей жизни. Согласно этим расчетам в мозге взрослого человека ежедневно образуется 700 новых нейронов. Примерно сколько же, сколько

утрачивается, оставляя общее количество клеток гиппокампа примерно одинаковым. Их годовой оборот составляет почти 2%. Ваш гиппокамп — совсем не тот, которым был год назад!

Нейрогенез в мозге взрослого человека является характерной особенностью гиппокампа, и все же он сильно ограничен повреждением ЦНС. Тем не менее понимание того, чем управляется нейрогенез у взрослых людей, например качеством окружающей среды, может предложить пути, способствующие регенерации гиппокампа вследствие черепно-мозговой травмы или заболевания.

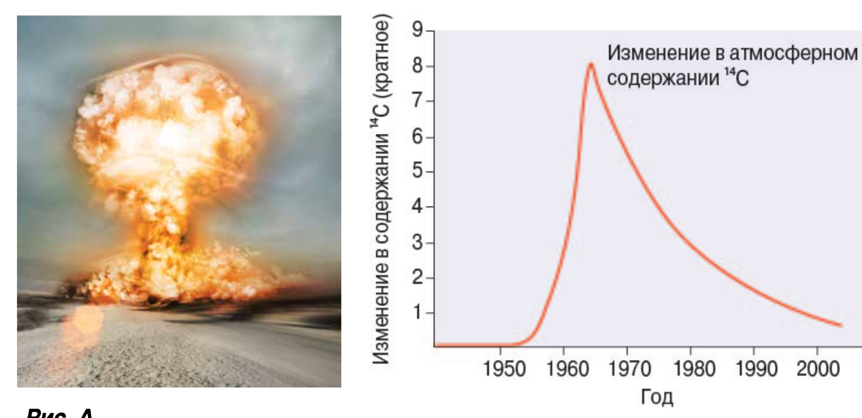


Рис. А

Клетки – предшественники нейронов, которым предназначено стать клетками субпластинки, относятся к числу первых, которые мигрируют из вентрикулярной зоны. Клетки – предшественники нейронов, которым суждено стать зрелой корой, мигрируют следующими. Они пересекают субпластинку и образуют другой слой клеток, называемый **кортикальной пластинкой**. Первые клетки, которые достигают кортикальной пластинки, это нейроны, которые затем образуют слой IV. За слоем IV последуют клетки слоя V, и так далее. Обратите внимание, что каждая новая волна нейронных клеток-предшественников мигрирует сразу за теми, что уже существуют в кортикальной пластине. Поэтому говорят, кора собирается *изнутри наружу* (рис. 23.6). Этот упорядоченный процесс может быть нарушен множеством генных мутаций. Например, у мутантной мыши под названием *рилер* (что отражает шаткое поведение мыши) нейроны кортикальной пластинки не могут проходить через субпластинку и наслаиваются под ней. Последующий поиск влияющих на это генов открыл один из факторов, белок под названием *рилин,* который регулирует процесс сборки коры.

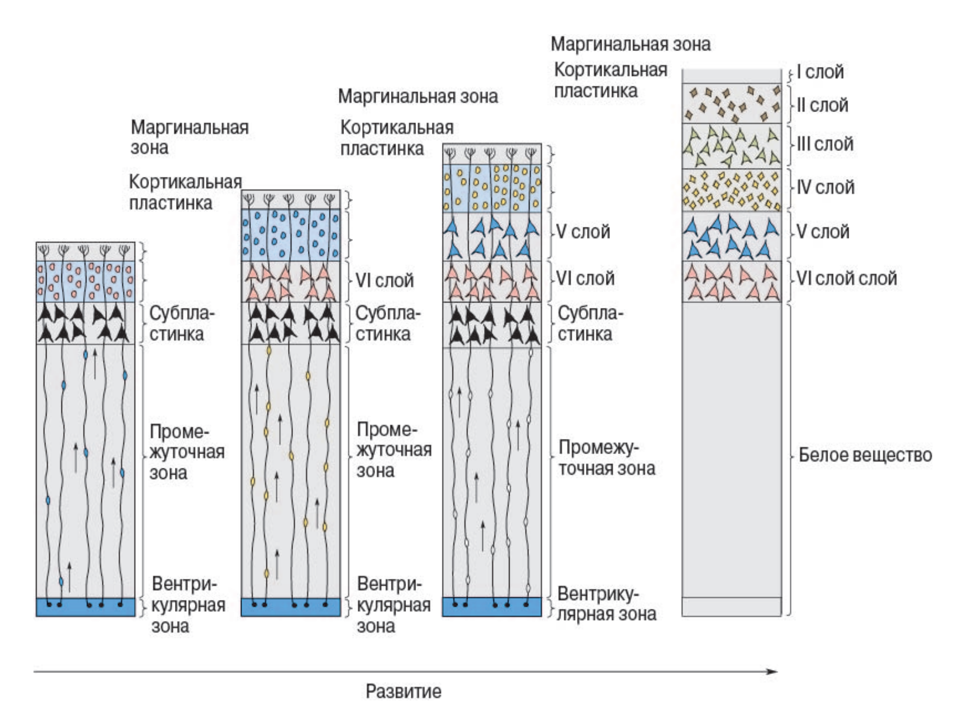


Рис. 23.5. **Миграция клеток — предшественников нейронов к кортикальной пластинке.** Это схематический дорсальный срез переднего мозга в начале развития. Подробное изображение показывает, как клетка — предшественник нейрона ползет по тонким отросткам радиальной глии на пути к корковой пластинке, которая образуется сразу под маргинальной зоной

Клеточная дифференциация

Процесс, посредством которого клетка приобретает вид и характеристики нейрона, называется *клеточной дифференциацией*. Дифференциация является результатом особого пространственно-временного паттерна экспрессии генов. Как мы уже видели, дифференциация клеток предшественников нейронов начинается, как только клетки-предшественники делятся с неравномерным распределением клеточных компонентов. Дальнейшая нейронная дифференциация происходит, когда клетка – предшественник нейронов достигает кортикальной пластинки. Таким образом, нейроны слоев V и VI дифференцируются в узнаваемые пирамидные клетки еще до того, как клетки слоя II мигрируют в корковую пластинку. Сначала происходит дифференциация нейронов, затем дифференциация астроцитов, которая достигает пика примерно к моменту рождения. Олигодендроциты являются последними клетками, подлежащими дифференциации.

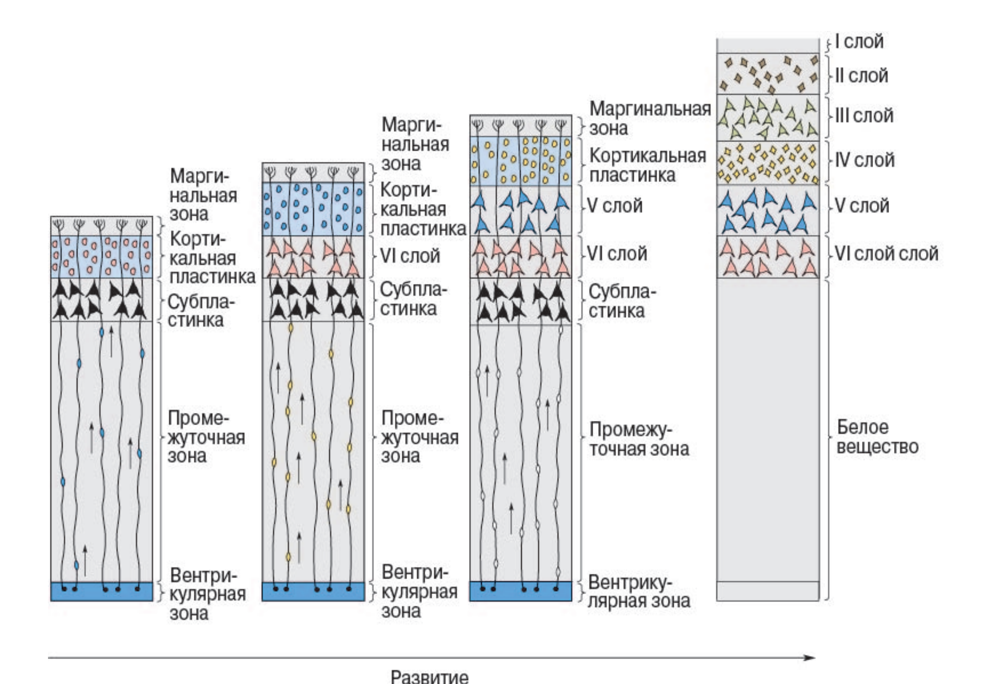


Рис. 23.6. **Развитие коры изнутри наружу.** Первые клетки, мигрирующие в корковую пластинку, — это клетки, образующие субпластинку. Поскольку они дифференцируются в нейроны, клетки — предшественники нейронов, предназначенные стать клетками слоя VI, мигрируют дальше и собираются в кортикальной пластинке. Этот процесс повторяется снова и снова, пока все слои коры не будут дифференцированы. Затем нейронная субпластинка исчезает

Дифференциация клетки предшественника нейрона в нейрон начинается с появления нейритов, выходящих из тела клетки. Вначале все нейриты выглядят примерно одинаковыми, но вскоре в одном из них становится возможным узнать аксон, а в других – дендриты. Дифференциация произойдет, даже если клетка – предшественник нейрона будет удалена из мозга и помещена в тканевую культуру. Например, клетки, предназначенные стать пирамидными клетками новой коры, часто будут приобретать характерную дендритную структуру в культуре ткани. Это означает, что дифференциация программируется задолго до того, как клетка – предшественник нейрона достигнет конечного пункта назначения.

Тем не менее стереотипное построение корковых дендритов и аксонов также зависит от межклеточных сигналов. Как мы узнали, пирамидные нейроны характеризуются большим апикальным дендритом, который распространяется радиально к мягкой мозговой оболочке, и аксоном, который

отходит в противоположном направлении. Исследования показали, что белок под названием *семафорин 3А* секретируется клетками в маргинальной зоне. Белок действует, во-первых, для отталкивания растущих аксонов пирамидальных клеток, направляя их движение вглубь от поверхности мягкой мозговой оболочки, а во-вторых, для привлечения растущих апикальных дендритов, заставляя их двигаться к поверхности мозга (рис. 23.7). Мы увидим, что ориентация роста нейритов как реакция на диффузные молекулы — тема, которая часто поднимается в изучении развития нервной системы.

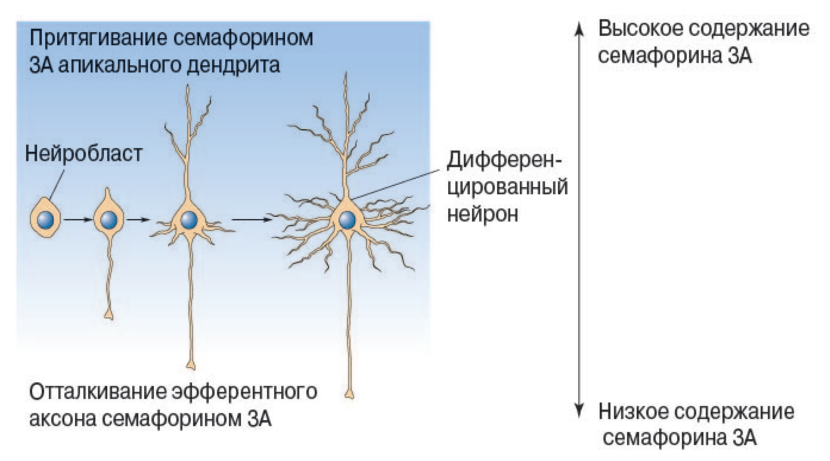


***Рис. 23.7.* Дифференциация клетки — предшественника нейрона в пирамидный нейрон**. Семафорин 3А, белок, секретируемый клетками в маргинальной зоне, отталкивает растущий аксон и притягивает растущие апикальные дендриты, придающие пирамидному нейрону его характерную полярность

Дифференциация корковых зон

Неокортекс часто описывают как кусок ткани. Однако в реальности кора намного больше напоминает лоскутное одеяло, со многими структурно отличающимися областями, сшитыми вместе. Одним из результатов эволюции человека стало возникновение новых неокортикальных областей, которые специализируются на все более сложном анализе. Естественно было бы задаться вопросом, как именно возникают все эти области в процессе развития.

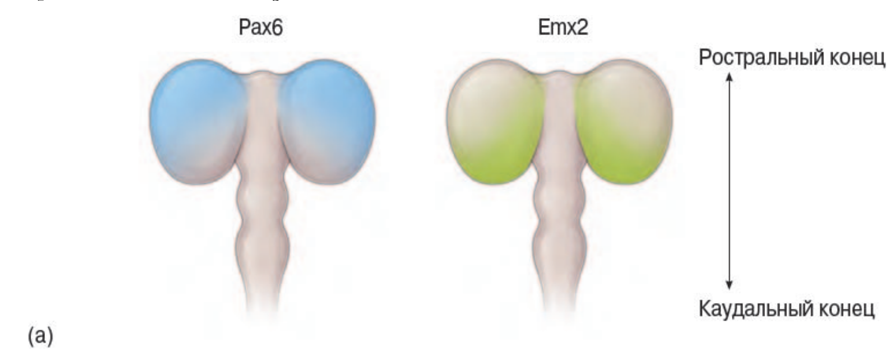
Как мы уже видели, большинство корковых нейронов рождаются в вентрикулярной зоне, а затем мигрируют вдоль радиальной глии, чтобы занять свое конечное положение в одном из корковых слоев. Таким образом, было бы разумно заключить, что корковые области в мозгу взрослого человека просто отражают организацию, уже содержащуюся в вентрикулярной

зоне конечного мозга плода. Согласно этой идее вентрикулярная зона содержит что-то вроде кинопленки будущей коры, которая проецируется на стену конечного мозга, когда происходит развитие.

Идея такой корковой "протокарты", предложенная нейроученым Йельского университета Паско Ракичем (врезка 23.2), основана на предположении, что мигрирующие клетки предшественники нейронов точно направляются к корковой пластинке сетью волокон радиальной глии. Если миграция строго радиальная, можно ожидать, что все потомки одной нейронной клетки-прародителя будут мигрировать точно в соседние участки коры. В действительности доказано, что это применимо к большинству корковых нейронов. Концепция, допускающая, что вся радиальная колонка корковых нейронов происходит из одного места рождения в вентрикулярной зоне, называемая *гипотезой радиальной единицы*, предлагает основу, объясняющую столь большое расширение человеческого неокортекса в ходе эволюции. Площадь поверхности коры головного мозга человека в тысячу раз больше, чем у мыши, и в десять раз больше, чем у макаки, но по толщине отличается меньше чем в два раза. Эти различия в площади поверхности возникают из-за размера пролиферативной вентрикулярной зоны, которая, в свою очередь, может происходить из различий в продолжительности периода симметричного клеточного деления в начале беременности. Привлекательность гипотезы состоит в том, что счастливой случайностью в человеческой эволюции стала мутация генов, которые регулируют кинетику пролиферации клеток, что позволило увеличить количество пролиферативных радиальных глиальных клеток и впоследствии увеличить площадь неокортекса.

Однако, как упоминалось ранее, треть всех клеток – предшественников нейронов отклоняются на большие расстояния, когда мигрируют к кортикальной пластинке. Как они находят место своего окончательного пристанища? Одно из решений этой головоломки было предложено открытием, что в разных областях коры нейроны имеют характерные молекулярные идентификаторы. Например, два комплементарных градиента факторов транскрипции, называемых Emx2 и Pax6, были обнаружены вдоль переднезадней оси вентрикулярной зоны развивающегося неокортекса (рис. 23.8). Нейроны, предназначенные для передней зоны неокортекса экспрессируют более высокие уровни Pax6, а нейроны, предназначенные для задней коры, экспрессируют более высокие уровни Emx2. Напомним, что различия в факторах транскрипции ведут к различиям в генной экспрессии и производстве белка; это может быть использовано в качестве сигналов для привлечения клеток – предшественников нейронов в соответствующие места назначения. Действительно, у мыши, генетически измененной таким образом, чтобы экспрессировать меньше Emx2, наблюдается расши-

рение передней кортикальной области, такой как моторная кора, и уменьшение задней кортикальной области, такой как визуальная кора. И наоборот, если Pax6 нокаутирован, наблюдается расширение визуальной коры и сокращение лобной коры.



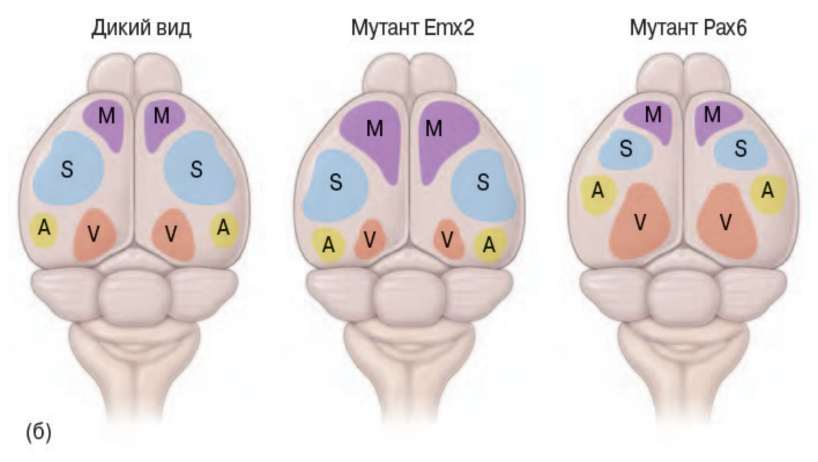
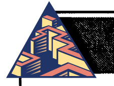


Рис. 23.8. **Градиенты факторов транскрипции контролируют размеры корковых зон**. (а) В конечном мозге зародыша Pax6 и Emx2 экспрессируются клетками предшественниками нейронов в комплементарных градиентах с самым высоким уровнем Pax6 в передней коре и самым высоким уровнем Emx2 в задней коре. (б) Размеры различных зон коры изменяются вместе с изменением этих градиентов. У мышей, генетически модифицированных таким образом, чтобы экспрессировать меньше Emx2, наблюдается расширение размера передних областей. У мышей с пониженной экспрессией Pax6 наблюдается расширение задних областей. Сокращения: M — моторная кора; S — соматосенсорная кора; A — слуховая кора; V — зрительная кора. (*Источник:* адаптировано из [*Hamasaki* et al., 2004])



Врезка 23.2. Дорогой открытий



Создавая карту мозга

Паско Ракич

Мой интерес к разработке карты коры мозга начался с середины 1960-х гг., когда я был нейрохирургом-ординатором в Белградском университете. Мои учителя неоднократно предупреждали меня о том, чтобы быть крайне осторожным, когда дело касается рассечения коры мозга, "потому что, в отличие от других органов, она представляет собой карту разных областей, тонко связанных с определенными функциями, которые, удалив однажды, уже нельзя заменить или восстановить". Когда я спросил, как была составлена эта карта, меня отослали к литературе девятнадцатого века, потому что с тех пор мало что изменилось. Именно тогда я решил отказаться от нейрохирургии до тех пор, пока не найду ответ на свой вопрос. Мне посчастливилось получить Американскую международную стипендию Фогарта, которая привела меня в Гарвард, где я встретил Павла Яковлева, огромнейшую фигуру в невропатологии развития. От него я узнал о старой гипотезе Вильгельма Хиза, заключающейся в том, что корковые нейроны человека происходят из места, расположенного рядом с церебральной полостью. Однако экспериментальных доказательств было крайне мало.

Вернувшись в Белград после окончания стипендии, я выполнил срезы свежей эмбриональной ткани переднего мозга человеческого эмбриона на разных этапах и поместил их в чашку с питательной средой, содержащей радиоактивный тимидин, один из строительных блоков ДНК. Этот специфический маркер репликации ДНК невозможно было найти в Восточной Европе, но мне удалось незаметно вывезти его из США. Насколько мне известно, этот эксперимент был первым, использовавшим препарированный срез для изучения коркового развития. Так как клетки суправитально (посмертно) продолжали делиться и синтезировать ДНК, мне удалось их локализовать возле вентрикулярной полости, сразу над ней, в слоях, которые я назвал вентрикулярной (VZ) и субвентрикулярной зоной (SVZ). Эти термины позже были позаимствованы Булдерским номенклатурным комитетом для наименования нейрогенных зон у всех позвоночных. Что самое важное — я не нашел включений радиоактивности в клетках кортикальной пластинки, что дало первые экспериментальные подтверждения того, что действительно новые нейроны запрограммированы мигрировать наружу в развивающуюся кору, расположенную под поверхностью мозга. Это открытие стало частью моей докторской диссертации о развитии человеческого мозга, которая не только открывала новую область исследований, но и стала причиной полученного в 1969 г. предложения от профессора Раймонда Адамса присоединиться к факультету Медицинской школы в Гарварде.

После создания собственной лаборатории в Гарварде я начал комплексный анализ того, как нейроны рождаются, мигрируют и дифференцируются в коре головного мозга макаки, выбранной из-за ее медленно развивающегося, сходного с человеческим, мозга. Я узнал, что даже в его большом, извилистом мозжечке нейроны мигрируют и оседают в колонках, в которых каждое новое поколение нейронов проходит мимо предыдущего. Более того, поскольку в середине беременности

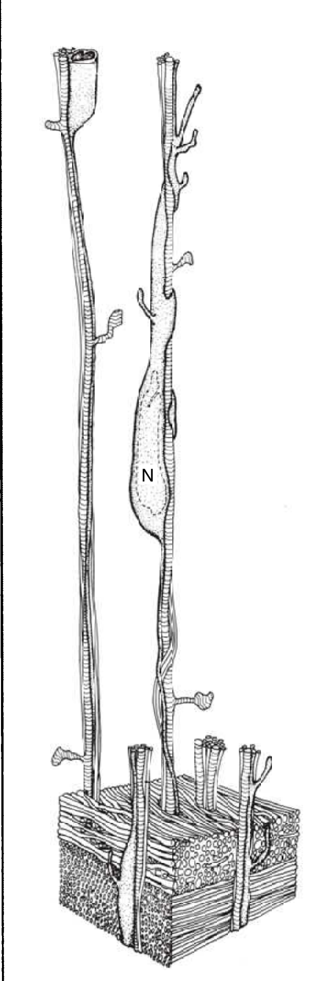


Рис. А. Этот рисунок, основанный на 3D-реконструкции тысяч электронных микроскопических изображений, показывает клетки — предшественники нейронов (обозначенные N), мигрирующие вдоль радиального глиального волокна. (*Источник:* изображение предоставлено Dr. Pasko Rakic)

этим видам постмитотических нейронов требуется более двух недель, чтобы мигрировать в пункт их назначения, я мог изучать механизм нахождения ими своего окончательного положения в очень отдаленной и извилистой коре. Например, реконструкция электронных микроскопических изображения серий срезов ткани выявила избирательное прикрепление мигрирующих нейронов к радиальным глиальным клеткам. У приматов эти переходные клетки характерны и более дифференцированы, чем клетки других млекопитающих, а их удлиненные стержни охватывает всю толщину стенки мозга плода. Так как это — огромное расстояние для небольшого мигрирующего нейрона, мы воссоздали полную реконструкцию стенки мозга плода обезьяны на разных этапах развития, для чего потребовались сотни тысяч серийных электронных микрофотографий. Для создания автоматизированной трехмерной реконструкции в эпоху, предшествующую появлению микрокомпьютеров, мы получили бесплатный доступ к компьютерам НАСА, используемым для миссии "Аполлон".

Эти открытия вдохновили на новую область исследований и привели меня к постулированию *радиальной единицы* и *гипотезы протокарты*, сложной трехмерной организации коры, построенной из двумерного слоя делящихся нейронных стволовых клеток в пролиферативных вентрикулярной и субвентрикулярной зонах. Эта гипотеза предлагала механизм эволюционного расширения поверхности коры головного мозга, но не его толщины. Гипотеза протокарты также объясняла, как генетические модификации могут приводить к возникновению целого ряда разных радиальных единиц, дающих начало разным кортикальным областям. Эксперименты с трансгенными мышами предоставили дополнительные подтверждающие доказательства для обеих моделей.

Осознание того, что самая большая структура нашего мозга получает все свои нейроны путем упорядоченной миграции на большие расстояния, очаровало меня так сильно, что после переезда в 1979 г. в Йельский университет, я решил сосредоточиться на молекулярных механизмах, лежащих в основе координации этих сложных процессов. Моя стратегия заключалась в проведении сравнительных исследований коркового развития у

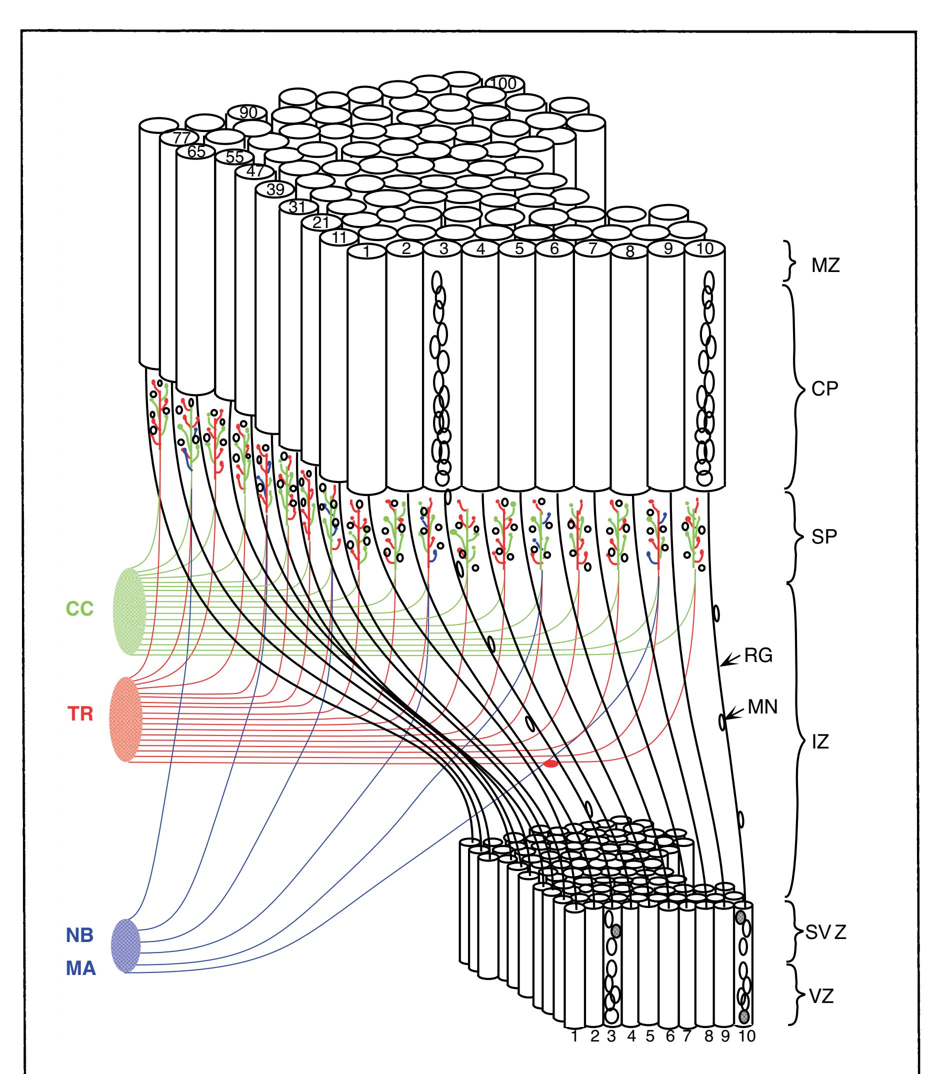


Рис. Б. На этом рисунке показано, как протокарта в вентрикулярной (VZ) и субвентрикулярной зонах (SVZ) связана со зрелой церебральной корой. (Сокращения: IZ — интермедиальная зона; SP — субпластинка; CP — кортикальная пластинка; MZ — маргинальная зона; CC — мозолистое тело; TR — таламические отростки; MA — моноаминовый вход; NB — вход базального ядра; RG — радиальная глия; MN — мигрирующая клетка предшественник нейрона. (*Источник:* изображение предоставлено Dr. Pasko Rakic)

грызунов, приматов и людей с помощью различных анализов *in vitro* и *in vivo*, включая генетические манипуляции с животными вместе с профилированием иРНК в эмбриональных срезах мозга человека после лазерной микродиссекции. Я начал с идеи дифференциальной клеточной адгезии и поиска молекул, которые позволили бы мигрирующему нейрону распознать поверхность стержня радиальной глиальной клетки аналогично взаимодействию антиген-антитело. Мы определили число генов и сигнальных молекул, участвующих в регуляции пролиферации и миграции корковых нейронов к их правильным ламинарным и колонковым положениям. Манипулируя миграцией нейронов с использованием генетических факторов и факторов окружающей среды, мы обнаружили скрытые аномалии нейронного позиционирования, которые не могли быть обнаружены при обычном посмертном осмотре и открывали новое поле для понимания патогенеза расстройств мозга (см. врезку 23.4).

С годами я пришел к выводу, что развитие коры — сложный, многоплановый процесс, включающий много генов, регуляторных элементов и сигнальных молекул. Таким образом, даже после пяти десятилетий усилий я все еще по-прежнему стараюсь понять, как формируется карта коры, не только потому, что это орган, который содержит секрет того, что отличает нас от всех других видов, но и потому, что это место разрушительных психических расстройств, которые еще предстоит понять полностью.

Кортикальные области отличаются не только с точки зрения цитоархитектуры, но и связями, особенно с дорсальным таламусом. Зона 17 получает сигнал из ЛКЯ, зона 3 получает вход из вентрального заднего ядра (ВЗЯ) и т.д. Каков вклад таламического сигнала в цитоархитектурную дифференциацию кортикальных зон? Четкий ответ был дан в ходе экспериментов, в которых на ранних этапах убирался сигнал ЛКЯ в зону 17 полосатой коры зародыша обезьяны. У этих животных зона 17 была сильно уменьшена в размере с сопутствующим увеличением размера экстрастриарной коры (рис. 23.9).

Таламический сигнал явно необходим, но достаточен ли он, чтобы вызвать цитоархитектурную дифференциацию в области коры? Исследователи Брэд Шлаггар и Деннис О'Лири из Института Солка рассмотрели этот вопрос очень находчивым способом. У крыс таламические отростки не проникают в кору, ожидая в белом веществе коры, пока не пройдет несколько дней после рождения. Шлаггар и О'Лири отделили теменную кору у новорожденных крыс и заменили ее частью затылочной коры. Это создало ситуацию, в которой таламические волокна из ВЗЯ ожидали под тем, что должно было стать зрительной корой. Примечательно, что волокна проникли в новый кусок коры, и он принял цитоархитектуру, характерную для соматосенсорной коры грызунов ("стопки", см. рис. 12.21). Все вместе эти результаты показали, что таламус важен для определения структуры корковых зон.

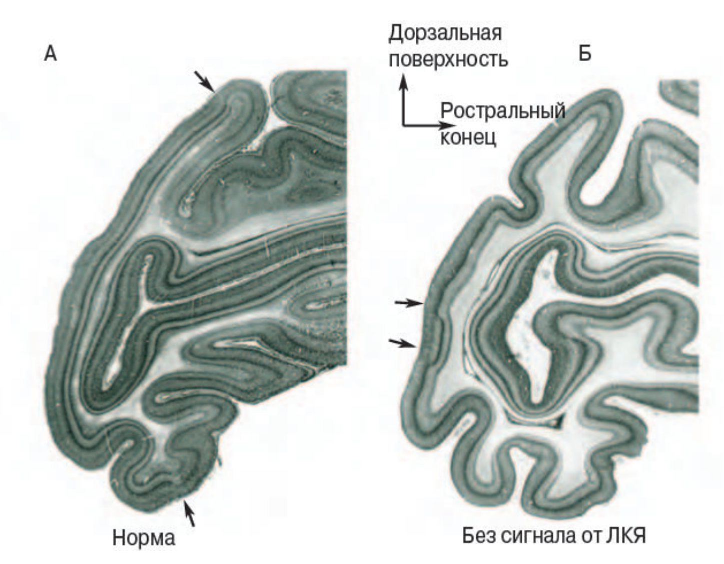


***Рис. 23.9.* Для дифференциации полосатой коры обезьяны требуется сигнал из ЛКЯ на этапе развития плода.** Стрелки отмечают границы зон 17 и 18 у (а) нормальной обезьяны и у (б) обезьяны, у которой сигнал из ЛКЯ дегенерировал в раннем периоде развития плода

Но что первоначально заставило соответствующие таламические аксоны лежать в ожидании под теменной корой? Ответ, по-видимому, заключается в субпластинке. Нейроны субпластинки, которые имеют более строго радиальную миграционную модель, привлекают соответствующие таламические аксоны к различным частям развивающейся коры: аксоны ЛКЯ – к затылочной коре, аксоны ВЗ-ядра – к теменной коре и т.д. Первоначально характерные для данной области таламические аксоны иннервируют отдельные популяции клеток субпластинки. Когда вышележащая корковая пластинка разрастается до достаточных размеров, аксоны проникают в кору. Поступление таламических аксонов вызывает цитоархитектурную дифференциацию, с которой мы знакомы по взрослому мозгу. Таким образом, похоже, что инструкции по сборке коркового одеяла содержатся в субпластинчатом слое самых ранних нейронов.

ЗАРОЖДЕНИЕ СВЯЗЕЙ

По мере дифференциации нейронов они протягивают аксоны, которые должны найти свои подходящие мишени. Можно представить такое развитие соединений на большие расстояния, или формирование путей в центральной нервной системе (ЦНС), как происходящее в три этапа: вы-

бор пути, выбор мишени и принятие решения. Давайте разберем значение этих терминов на примере развития зрительного пути из сетчатки к ЛКЯ, как показано на рис. 23.10.

Представьте на мгновение, что вы должны направить растущий аксон ганглионарной клетки сетчатки в правильное место в ЛКЯ. Сначала вы пройдете по зрительному стеблю к мозгу. Но вскоре вы достигнете зрительного перекреста в основании мозга и должны будете решить, каким путем пойти. У вас есть три варианта: вы можете войти в зрительный тракт с одноименной стороны, вы можете войти в зрительный тракт с противоположной стороны, или вы можете погрузиться в другой зрительный нерв. Правильный путь зависит от расположения ганглионарной клетки в вашей сетчатке и ее типа. Если выходить из носовой сетчатки, вы пройдете через перекрест в противоположный зрительный тракт, но, если вы идете из височной сетчатки, то останетесь в тракте с той же стороны. И ни в коем случае вы не должны попасть в другой зрительный нерв. Это примеры “решений”, которые должны приниматься растущим аксоном во время *выбора пути.*

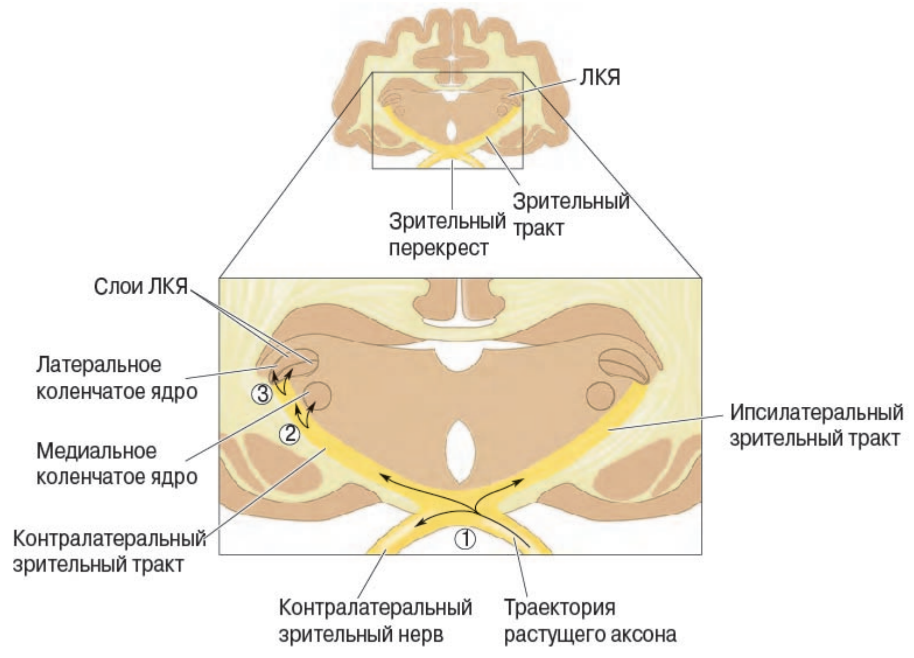


Рис. 23.10. **Три фазы формирования пути.** Растущий аксон сетчатки должен принять несколько “решений”, чтобы найти свою правильную цель в ЛКЯ. (1) Во время выбора пути аксон должен выбрать правильную дорогу. (2) Во время выбора мишени аксон должен выбрать правильную структуру для иннервации. (3) Во время принятия решения аксон должен выбрать правильные клетки в целевой структуре, с которыми нужно создать синапсы

Проложив свой путь в дорсальный таламус, вы столкнетесь с выбором, какое ядро таламуса иннервировать. Правильным выбором, конечно же, будет латеральное коленчатое ядро. Это решение называется *выбором мишени.*

Но правильной мишени недостаточно. Теперь вы должны найти правильный слой ЛКЯ. Таким образом, вы должны убедиться, что вы отсортируете себя в соответствии с другими аксонами, произрастающими из сетчатки таким образом, чтобы установить в ЛКЯ ретинотопическую организацию. Это примеры решений, которые должны приниматься растущим аксоном во время *принятия решения.*

Мы увидим, что каждая из трех фаз формирования пути критически зависит от связи между клетками. Эта связь осуществляется несколькими путями: прямым межклеточным контактом, контактом между клетками и внеклеточными выделениями других клеток, контактом между удаленными клетками с помощью диффузных химических веществ. Как только пути установлены, нейроны также начинают общаться через потенциалы действия и синаптическую передачу.

Растущий аксон

Как только нейронная клетка-предшественник мигрировала, чтобы занять свое положенное место в нервной системе, нейрон дифференцируется и протягивает отростки, которые станут аксоном и дендритами. Однако на этой ранней стадии аксональные и дендритные отростки выглядят довольно похожими и называются *нейритами.* Растущая верхушка нейрита называется **конусом роста** (рис. 23.11).



***Рис. 23.11.* Конус роста.** Филоподии берут образцы из окружающей среды и направляют рост нейрита к сигналам-аттрактантам

Конус роста специализирован для идентификации подходящего пути для удлинения нейрита. Ведущий край конуса роста состоит из ровных

листов мембраны под названием *ламеллоподии*, которые ритмично волнообразно колеблются, как крылья ската, плывущего в глубине океана. Протягивающиеся из ламеллоподий тонкие колючки, называемые *филоподиями*, которые постоянно делают забор образцов окружающей среды, входя и выходя из ламеллоподий. Рост нейритов происходит, когда филоподия, вместо того, чтобы убираться назад, крепится к субстрату (поверхности, на которой он растет) и тянет вперед конус роста.

Очевидно, что рост аксонов не может происходить, если конус роста не будет способен продвигаться по субстрату. Важный субстрат состоит из волокнистых белков, которые откладываются в межклеточных пространствах, во **внеклеточном матриксе.** Рост происходит только в том случае, если внеклеточный матрикс содержит соответствующий белок. Примером подходящего субстрата является гликопротеин *ламинин.* Растущие аксоны экспрессируют на поверхности особые молекулы, называемые *интегринами*, которые связывают ламинин, и это взаимодействие способствует удлинению аксона. Подходящие субстраты, ограниченные отталкивающими субстратами, могут образовывать коридоры, которые направляют рост аксонов вдоль специальных путей.

Путешествие по данным молекулярным магистралям облегчается **фасцикуляцией**, механизмом, который заставляет аксоны, растущие вместе, склеиваться (рис. 23.12). Фасцикуляция происходит благодаря экспрессии на их поверхности специальных молекул, называемых **молекулами клеточной адгезии (МКА)**. МКА на мембранах соседних аксонов плотно связаны друг с другом, заставляя аксоны расти в унисон.

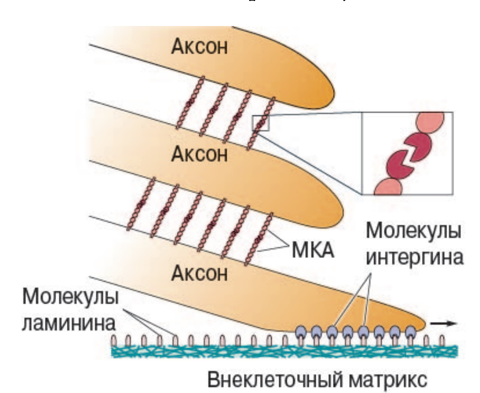


Рис. 23.12. **Фасцикуляция.** Нижний аксон растет вдоль молекулярной "магистрали" внеклеточного матрикса. Другие аксоны передвигаются на его плечах, придерживаясь друг друга с помощью взаимодействия молекул клеточной адгезии (МКА) на своих поверхностях

Управление аксоном

Проводка мозга кажется трудной задачей, особенно с учетом больших расстояний, на которые протягиваются многие аксоны в зрелой нервной системе. Однако помните, что расстояния не так велики в начале развития, когда вся нервная система занимает не более нескольких сантиметров в длину. Общий характер формирования пути начинается с установления связей *аксонами-пионерами*. Эти аксоны "растягиваются" по мере увеличения нервной системы и направляют развитие их будущих аксонов-соседей к тем же целям. Тем не менее остается вопрос, как аксоны-пионеры растут в правильном направлении, по правильному пути, к правильным мишеням. Ответ, похоже, состоит в том, что траектория аксона разбивается на короткие сегменты, которые могут занимать длину всего лишь в несколько сотен микрон. Аксон завершает сегмент, когда он достигает промежуточной цели. При взаимодействии аксона и промежуточной цели включается молекулярный переключатель, который отправляет аксон дальше к следующей промежуточной цели. Таким образом "соединяя точки", аксон достигает конечного пункта назначения.

Управляющие сигналы

Конусы роста различаются молекулами, которые они экспрессируют на своих мембранах. Взаимодействие этой поверхностных молекул клетки с *ориентационными сигналами* в окружающей среде регулирует направление и степень роста. Навигационные подсказки могут быть притягивающими или отталкивающими, в зависимости от рецепторов, экспрессируемых аксонами.

Хемоаттрактант представляет собой растворимую молекулу, действующую на расстоянии для привлечения растущих аксонов к их мишеням, как аромат свежезаваренного кофе может привлечь кофемана. Несмотря на то что существование таких хемоаттрактантов было предложено более ста лет назад Кахалем и с тех пор являлось частью многих экспериментальных исследований, лишь совсем недавно молекулы-аттрактанты были обнаружены у млекопитающих. Первым был выявлен белок под названием **нетрин**. Нетрин секретируется нейронами вентральной средней линии спинного мозга (рис. 23.13). Градиент нетрина привлекает аксоны нейронов дорсального рога, которые пересекают срединную линию, образуя спиноталамический тракт. Эти аксоны обладают нетриновыми рецепторами, и связывание нетрина с рецептором стимулирует их рост к источнику нетрина.

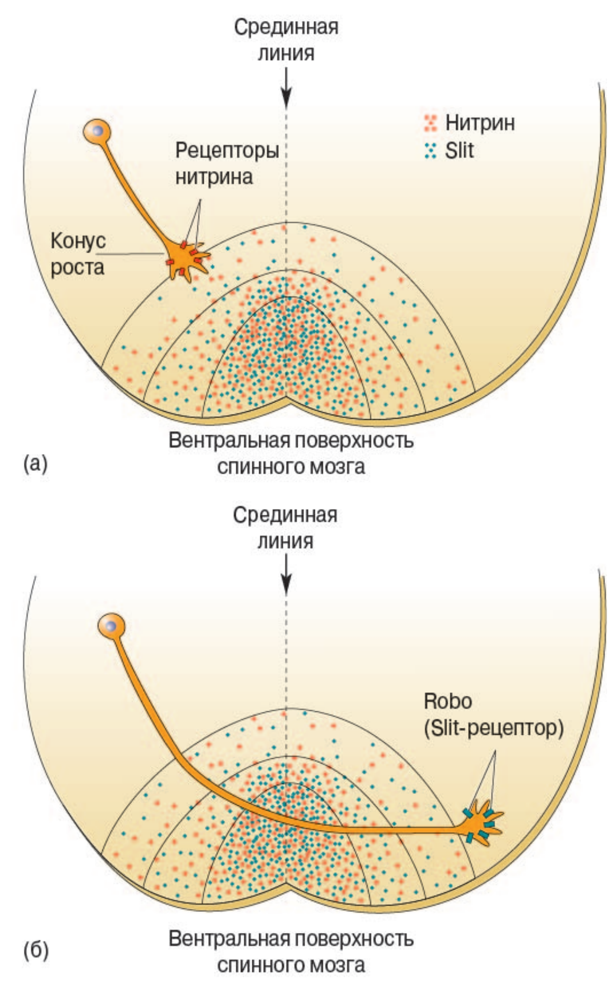


Рис. 23.13. **Хемиоаттракция и хемореппеленция.** Аксоны пересекают среднюю линию в два этапа. Сначала они притягиваются к средней линии, а затем отталкиваются от нее. (а) Белок под названием **нетрин** секретируется клетками в вентральной средней линии спинного мозга. Аксоны с соответствующими рецепторами к нетрину привлекаются в область самой высокой концентрации нетрина. (б) Белок под названием **slit** также секретируется клетками средней линии. Аксоны, которые экспрессируют белок, robo — рецептор к белку slit, растут в направлении от области самой высокой концентрации белка slit. Управление аксонами, пересекающими среднюю линию, с помощью robo, гарантирует, что они продолжат свой рост прочь от средней линии

Но это только половина истории. Как только перекрещивающиеся аксоны пересекают срединную линию, им нужно избежать мощной песни сирен нетрина. Это избегание возможно благодаря другому белку — *slit,*

выделяемому клетками средней линии. Белок slit является примером **хеморепеллента,** диффундирующей молекулы, которая отталкивает аксоны. Однако для того, чтобы белок slit выполнил свою функцию, аксон должен экспрессировать на своей поверхности рецептор к slit-белку, белок под названием *robo.* Конусы роста, которые притягиваются к средней линии нетрином, экспрессируют мало *robo* и поэтому нечувствительны к отталкиванию щелевым белком. Однако, пересекая среднюю линию, они получают сигнал о том, что необходимо вырабатывать больше *robo.* И тогда щелевые белки отталкивают аксоны, поэтому они растут в направлении прочь от средней линии.

В этом примере показано, как аксоны могут "притягиваться" и "отталкиваться" скоординированными действиями хемоаттрактантов и хеморепеллентов. Траектория аксонов к средней линии и от нее также ограничена подходящими субстратами, способствующими росту. В данном примере клетки средней линии являются промежуточной мишенью — одной из "точек" — на молекулярной магистрали, которая пересекает среднюю линию. Эти клетки служат для поочередного привлечения, а затем отталкивания растущего аксона, когда он переходит с одной стороны ЦНС на другую.

Создание топографических карт

Давайте вернемся к примеру растущего ретиногеникулярного аксона (см. рис. 23.10). Эти аксоны растут вдоль субстрата, представленного внеклеточным матриксом вентральной стенки зрительного тракта. Важная "точка выбора" возникает в зрительном перекресте. Аксоны из носовой сетчатки перебрасываются на другую сторону и поднимаются в контралатеральный зрительный тракт, тогда как аксоны из височной сетчатки остаются в ипсилатеральном зрительном тракте. Исходя из того, что нам уже известно, мы можем сделать вывод, что аксоны носовой и височной сетчатки экспрессируют разные рецепторы для сигналов, выделяемых средней линией.

Как только аксоны из сетчатки отсортировываются на средней линии, они продолжают свой путь к иннервации своих мишеней, таких как ЛКЯ и верхние холмики. Сортировка аксонов происходит снова, на этот раз для создания ретинотопической карты в целевой структуре. Если мы примем концепцию, что аксоны различаются по их положению в сетчатке (и это так, что объясняет их частичное расхождение в зрительном перекресте), то у нас появится потенциальная молекулярная основа для установления ретинотопии. Идея, заключающаяся в том, что для установления точных связей химические маркеры на растущих аксонах сопоставляются с комплементарными химическими маркерами на их мишенях, называется **гипотезой химической аффинности.**

Эта гипотеза была впервые протестирована в 1940-х гг. Роджером Сперри в Калифорнийском технологическом институте, в серии важных экспериментов с использованием ретинотектальной проекции у лягушек. Тектум — это аналог верхних холмиков млекопитающих у амфибий. Тектум получает ретинотопически упорядоченный сигнал из противоположного глаза и использует эту информацию для организации движений, например резких выпадов в ответ на зрительную стимуляцию в виде пролетающей над головой мухи. Таким образом, эта система может быть использована для исследования механизмов, которые создают упорядоченные карты в ЦНС.

Еще одним преимуществом амфибий является то, что аксоны их ЦНС регенерируют после пересечения, чего нельзя сказать об аксонах млекопитающих (врезка 23.3). Сперри воспользовался этим свойством, чтобы исследовать, как создается ретинотопическая карта в тектуме. В одном из экспериментов Сперри пересек зрительный нерв, повернул глаз на 180° в орбите, а затем позволил перевернутому нерву регенерировать. Несмотря на то что после этого аксоны зрительного нерва были извлечены из места, где могли оказаться естественным образом, они проникли в тектум на точно те же места, которые занимали изначально. Теперь, когда мухи пролетали над головой лягушки, она делала движение глазами не вверх, а вниз, потому что глаза давали мозгу зеркально отраженную картину мира.

Какие факторы контролируют направление аксонов сетчатки к правильной части тектума? Когда аксоны достигают тектума, они должны расти вдоль мембран клеток тектума. Аксоны из носовой сетчатки пересекают переднюю часть тектума и иннервируют нейроны в задней части. Аксоны височной сетчатки, напротив, врастают в передний тектум и останавливаются там (рис. 23.14, *а*). Почему? Эксперименты показали, что клеточные мембраны передних и задних тектальных нейронов дифференцированно экспрессируют факторы, обеспечивающие рост аксонов носовой и височной сетчаток. Аксоны носовой сетчатки хорошо растут на субстратах, предоставляемых как передними, так и задними мембранами тектальных клеток (рис. 23.14, *б*). Тем не менее височные аксоны растут только на передних тектальных мембранах; задние мембраны их отталкивают (рис. 23.14, *в*). Исследование привело к открытию, что таким отталкивающим сигналом для височных аксонов сетчатки являются белки под названием **эфрины**. Особые молекулы эфринов выделяются градиентом по всей поверхности тектума, и их самый высокий уровень был обнаружен в задних клетках тектума. Эфрин взаимодействует с помощью рецептора, называемого *Eph*, с растущим аксоном. Взаимодействие эфрина с рецептором тормозит рост аксонов, что похоже на взаимодействие белков *slit-robo*, упоминаемых ранее.

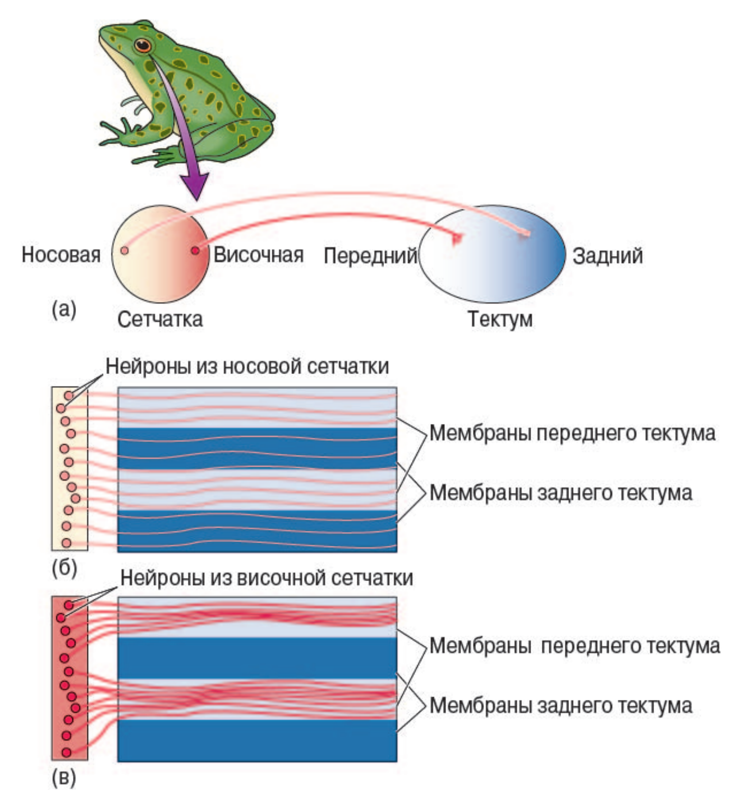


Рис. 23.14. **Установление ретинотопии в ретинотектальной проекции лягушки.** (а) Ретинотопия устанавливается, когда носовая сетчатка проецируется в задний тектум, а височная сетчатка проецируется в передний тектум. (б) Чтобы показать, как устанавливается эта ретинотопия, мембраны клеток переднего и заднего тектума лягушки удаляются и помещаются послойно на дне чашки Петри. Эксперимент показывает, что аксоны носовой сетчатки *in vitro* одинаково хорошо растут на передней и задней мембранах. (в) Височные аксоны, напротив, отталкиваются мембранами из заднего тектума и растут только на передних тектальных мембранах

Такие градиенты в экспрессии управляющих сигналов и их аксональные рецепторы могут вносить значительную топографическую упорядоченность при прокладывании проводки от сетчатки к ее целям в мозге. Тем не менее, как мы сейчас увидим, окончательное уточнение связей часто требует нейронной активности.



Врезка 23.3. Это интересно

Почему аксоны нашей ЦНС не восстанавливаются

По сравнению с другими позвоночными, млекопитающим повезло во многих отношениях. У нас есть вычислительная мощность и поведенческая гибкость — то, чего наши дальние родственники рыбы и амфибии совершенно лишены. Тем не менее в одном интересном отношении рыбы и лягушки имеют явное преимущество — рост аксонов во взрослой ЦНС после травмы. Пересеките зрительный нерв у лягушки, и он отрастет снова. Сделайте то же самое у человека, и человек навсегда останется слепым. Конечно, аксоны нашей ЦНС растут на большие расстояния в начале развития. Но вскоре после рождения происходит что-то, что делает ЦНС, особенно белое вещество, неблагоприятной средой для роста аксонов.

Когда аксон пересечен, дистальный сегмент дегенерирует, потому что он отделен от тела нейрона. Однако отрубленный кончик проксимального сегмента изначально реагирует, выпуская конусы роста. К сожалению, в ЦНС взрослых млекопитающих этот рост прерывается. Хотя это не касается ПНС млекопитающих: если у вас когда-либо был порез, повредивший периферический нерв, вы знаете, что в конце концов чувствительность в денервированной коже восстановится. Это происходит благодаря тому, что аксоны ПНС способны к регенерации на большие расстояния.

Удивительно, но критическая разница между ПНС и ЦНС у млекопитающих заключается не в нейронах. Аксоны спинальных ганглиев ПНС регенерирует в периферическом нерве, но, когда он попадает в окружение ЦНС, в заднем роге спинного мозга, рост прекращается. И наоборот, если аксон альфа-мотонейрона ЦНС пересечен на периферии, он отрастает к своей цели. Если он пересекается в ЦНС, регенерации не происходит. Таким образом, критической оказывается разница в окружающих средах ЦНС и ПНС. Эта идея была протестирована в начале 1980-х гг. Альбертом Агуайо и его коллегами в Общей больнице Монреаля в серии очень важных экспериментов, проведенных на взрослых грызунах. Они показали, что поврежденные аксоны зрительного нерва могут расти на большие расстояния, если периферическому нерву предоставить трансплантат, вдоль которого он может вытягиваться (рис. А). Однако, как только аксон достигает цели в ЦНС нервного трансплантата, рост прекращается.

Чем отличается периферический нерв? Типом миелинизации глиальных клеток: олигодендроглия в ЦНС и клетки Шванна в ПНС (см. главу 2, том 1). Эксперименты, выполненные Мартином Швабом из Цюрихского университета, показали, что нейроны ЦНС, выращенные в тканевой культуре, будут протягивать аксоны вдоль субстрата, приготовленного из клеток Шванна, но не вдоль олигодендроглии и миелина ЦНС. Это открытие привело к поиску глиальных факторов, которые ингибируют рост аксонов, и в начале 2000-х гг. была, наконец, идентифицирована молекула под названием *Nogo*. Считается, что *Nogo* выделяется, когда олигодендроглия повреждена.

Антитела, выращенные против *Nogo,* нейтрализуют ее активность в подавлении роста. Шваб и его коллеги вводили антитела против *Nogo* (называемые *IN-1*) взрослым крысам после повреждения их спинного мозга. Это лечение помогло восстановить примерно 5% пересеченных аксонов — возможно, эффект скромный, но достаточный для животных, чтобы проявлять заметное восстановление функции. Те же антитела были использованы для локализации *Nogo* в нервной системе. У млекопитающих (но не рыб) белок производится олигодендроглией, но не обнаружен в клетках Шванна.

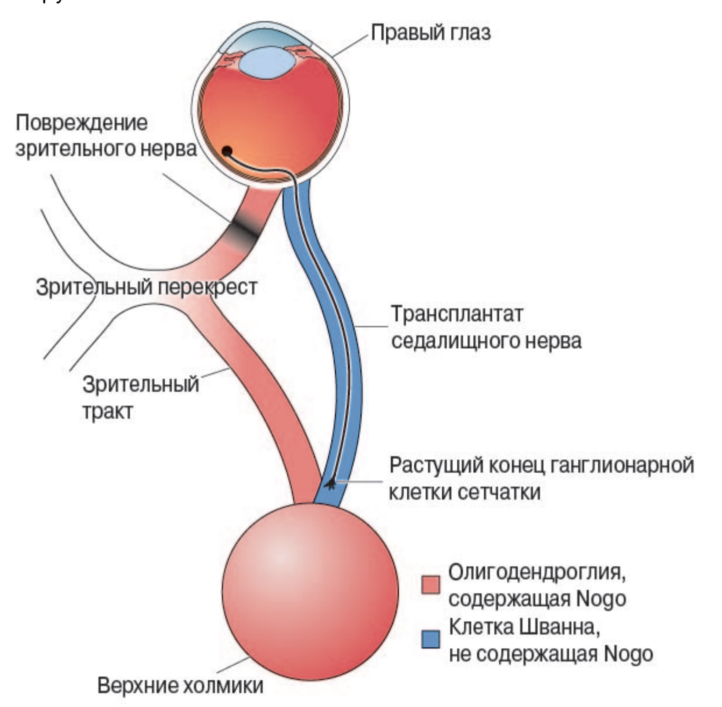


Рис. А

Одним из последних шагов в прокладывании связей мозга млекопитающих является обертывание молодых аксонов миелином. Это имеет полезный эффект ускорения проводимости потенциалов действия, но за него надо заплатить высокую цену — торможение роста аксонов после травмы. Отсутствие регенерации аксонов во взрослой ЦНС воспринималось неврологами прошлого века как мрачный факт жизни. Однако наши последние открытия о способности молекул стимулировать или подавлять рост аксонов ЦНС дают надежду на то, что в XXI веке будет найдено лечение, способствующее регенерации аксона в поврежденном головном и спинном мозге человека.

Формирование синапсов

Когда конус роста контактирует со своей мишенью, формируется синапс. Большая часть того, что известно об этом процессе, — результат изучения нервно-мышечного соединения. Первым шагом является индукция кластера постсинаптических рецепторов под местом нервно-мышечного контакта. Данное скопление вызывается взаимодействием между белками, секретируемыми конусом роста, и мембраной мишени. На нервно-мышечном соединении один из этих белков под названием *агрин* откладывается в межклеточном пространстве на месте соединения (рис. 23.15). Слой белков в этом пространстве называется *базальной пластинкой*. Агрин в базальной пластинке связывается с рецептором в мембране мышечной клетки, называемым *мышечно-специфической киназой* или *MuSK*. MuSK связывается с другой молекулой, называемой *рапсином*, которая, похоже, действует как пастух, собирающий постсинаптические рецепторы ацетилхолина (АХР) в синапсе. Размер "стада" рецепторов регулируется другой молекулой, высвобождаемой аксоном, которая называется *нейрегулином* и стимулирует экспрессию генов рецепторов в мышечной клетке.

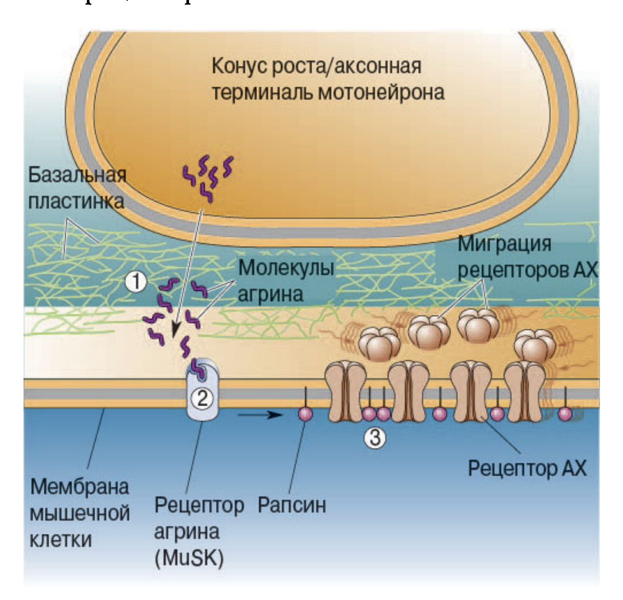


Рис. 23.15. **Этапы формирования нервно-мышечного синапса.** (1) Растущий моторный нейрон секретирует в базальную пластинку белок агрин. (2) Агрин взаимодействует с MuSK в мембране мышечной клетки. (3) Это взаимодействие приводит к скоплению АХ-рецепторов в постсинаптической мембране под действием рапсина

Взаимодействие между аксоном и мишенью происходит в обоих направлениях и, следовательно, индукция предсинаптической терминали также затрагивает белки на базальной пластинке. Факторы базальной пластинки, обеспечиваемые клеткой-мишенью, очевидно, могут стимулировать доступ Ca^{2+} в конус роста, что вызывает высвобождение нейромедиатора. Таким образом, хотя для окончательного созревания синаптической структуры может потребоваться несколько недель, рудиментарная синаптическая передача появляется уже в короткие сроки после установления контакта. Помимо мобилизации нейромедиатора, поступление Ca^{2+} в аксон также вызывает изменения в цитоскелете, которые заставляет аксон принять вид предсинаптической терминали и плотно прилегать к своему постсинаптическому партнеру.

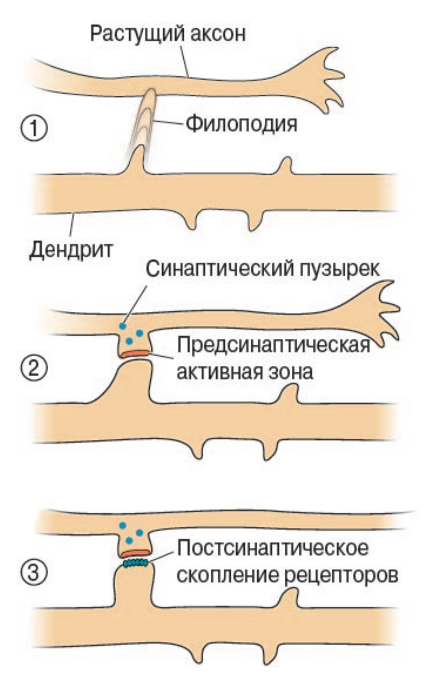


Рис. 23.16. **Стадии формирования синапса в ЦНС.** (1) Филоподии дендритов контактируют с аксоном. (2) Контакт приводит к сбору синаптических везикул и активных в зоне белков на предсинаптической мембране. (3) Нейромедиаторные рецепторы накапливаются на постсинаптической мембране

Аналогичные шаги имеют место в формировании синапса в ЦНС, но они могут происходить в другом порядке и определенно используют другие молекулы (рис. 23.16). Микроскопическая визуализация нейронов в тканевой культуре выявила, что филоподии непрерывно формируются и вытягиваются от дендритов нейрона в поисках иннервации. Формирование синапсов начинается, когда такой дендритный выступ вытягивается и касается аксона, который может проходить рядом. Это взаимодействие, похоже, вызывает предварительное отложение предсинаптической активной зоны в месте контакта, после чего следует сбор нейромедиаторных рецепторов на постсинаптической мембране. Кроме того, как предсинаптическими, так и постсинаптическими мембранами экспрессируются специфические молекулы адгезии, служащие для склеивания партнеров вместе.

УСТРАНЕНИЕ КЛЕТОК И СИНАПСОВ

Рассмотренных нами механизмов формирования пути достаточно для придания значительной упорядоченности связям в мозге плода. Например, в зрительной системе эти механизмы гарантируют, что: 1) аксоны сетчатки достигнут ЛКЯ; 2) аксоны коленчатого ядра достигнут слоя IV полосатой коры; и 3) оба набора аксонов образуют синапсы в своих целевых структурах в правильном ретинотопическом порядке. Но работа по проводке нервной системы еще не закончена. За этим следует продолжительное развитие, от пренатального периода до подросткового возраста, в течение которого эти соединения уточняются. Может, это неожиданно, но одним из важнейших усовершенствований является масштабное *сокращение* числа всех недавно сформированных нейронов и синапсов. Развитие правильной функции мозга требует тщательного баланса между зарождением и устранением клеток и синапсов (врезка 23.4).

Клеточная гибель

Целые популяции нейронов устраняются во время формирования пути с помощью процесса, известного как *запрограммированная клеточная гибель*. После того как аксоны достигли своих мишеней и началось формирование синапсов, наблюдается постепенное снижение числа предсинаптических аксонов и нейронов. Гибель клеток отражает конкуренцию за **трофические факторы**, поддерживающие жизнь вещества, которые предоставляются клетками-мишенями в ограниченных количествах. Считается, что этот процесс должен привести к правильному соотношению количества предсинаптических и постсинаптических нейронов (рис. 23.17).

Пептид, называемый **фактором роста нервов** (**NGF**), является первым трофическим фактором, который был идентифицирован в 1940-х гг. итальянским биологом Ритой Леви-Монтальчини. NGF производится мишенями аксонов в симпатическом отделе ВНС. Леви-Монтальчини и Стэнли Коэн обнаружили, что введение антител к NGF новорожденным мышам приводит к полной дегенерации симпатического ганглия. NGF, выработанный и выделенный тканью-мишенью, поднимается вверх по симпатическим аксонам и транспортируется ретроградно, где действует, способствуя выживанию нейронов. Действительно, если аксоплазматический транспорт нарушается, нейроны умрут, невзирая на NGF, выделяемый тканью-мишенью. За свое пионерское исследование Леви-Монтальчини и Коэн в 1986 г. получили Нобелевскую премию.

NGF является представителем семейства родственных трофических белков, которые в совокупности называются **нейротрофинами**. Члены семейства включают белки NT-3, NT-4 и *нейротрофический фактор мозга*

(*BDNF*), который важен для выживания нейронов зрительной коры. Нейротрофины действуют на особые поверхностные клеточные рецепторы. Большинство рецепторов являются нейротрофин-активируемыми протеинкиназами, и называются *trk-рецепторами*, которые фосфорилируют тирозин в их субстратных белках (вспомните фосфорилирование из главы 6). Эта реакция фосфорилирования стимулирует каскад вторичных посредников, который полностью меняет экспрессию генов в ядре клетки.

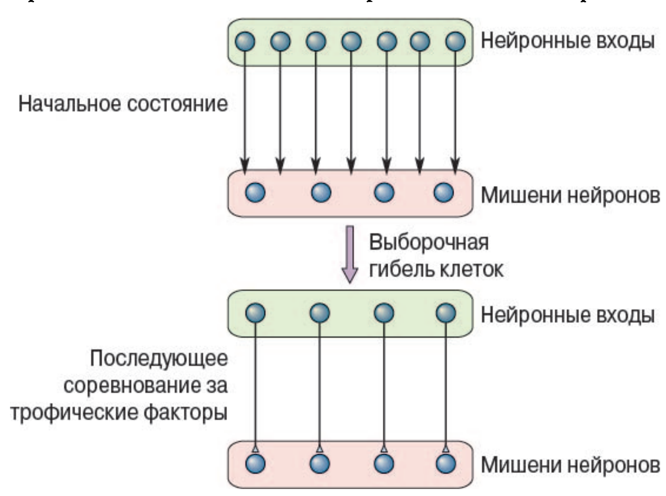


***Рис. 23.17.* Приведение в соответствие сигналов с мишенями путем выборочной гибели клеток.** Считается, что входящие нейроны конкурируют друг с другом за ограниченное количество трофических факторов, вырабатываемых нейронами-мишенями

Описание гибели клеток в процессе развития как "запрограммированного" отражает тот факт, что на самом деле он является следствием генетических инструкций к самоуничтожению. Важное открытие генов гибели клеток Робертом Хорвицем из Массачусетского технологического института было удостоено Нобелевской премии 2004 г. Теперь понятно, что нейротрофины спасают нейроны, отключая эту генетическую программу. Экспрессия клеточной гибели нейронами вызывает гибель нейронов в ходе процесса, называемого **апоптозом** – систематический распад нейронов. Апоптоз отличается от *некроза*, который является случайной гибелью клеток в результате повреждения. Исследование гибели нейронных клеток происходит быстрыми темпами, подпитываясь надеждой, что скоро станет возможным спасать умирающие нейроны при таких нейродегенеративных нарушениях, как болезнь Альцгеймера (см. врезку 2.4) и боковой амиотрофический склероз (см. врезку 13.1 в главе 13, том 2).



Врезка 23.4. Это интересно

Загадка аутизма

Аутизм является нарушением развития человека, характеризующимся повторяющимися или стереотипными моделями поведения и нарушением общения и социальных взаимодействий. Хотя заболевшие им дети при рождении выглядят нормальными, симптомы появляются постепенно, в течение первых трех лет жизни. К числу первых замеченных родителями признаков аутизма относится неспособность детей до 16 месяцев разговаривать, плохой зрительный контакт, невозможность играть с игрушками, навязчивая привязанность к игрушке или объекту и неспособность улыбаться. Хотя все люди с диагнозом аутизма проявляют данные черты, серьезность заболевания значительно варьирует от человека к человеку, как, например, при ассоциациях, или “коморбидности”, с другими диагностируемыми расстройствами, такими как умственная отсталость и судороги. С учетом такого разнообразия врачи обычно используют термин “расстройства аутистического спектра”, или РАС, для описания этого состояния. Люди на одном конце спектра симптомов могут никогда не развить языковые навыки и проявлять тяжелые когнитивные нарушения. А на другом конце спектра индивиды могут вырасти социально неуклюжими, но интеллектуально одаренными.

РАС — это расстройство с высокой степенью наследственности, но со сложной генетикой. В некоторых случаях генные мутации, связанные с риском возникновения аутизма, происходят *de novo*, это означает, что они возникают спорадически либо в сперматозоидах, либо в яйцеклетках родителей. Одним из факторов риска таких спорадических мутаций является пожилой возраст родителей, особенно отцов. В других случаях причиной, вероятно, являются многочисленные малые мутации у родителей, проявляющиеся в виде РАС только у потомства, которое получает “двойной удар”. Успехи технологии ДНК-секвенирования сделали возможным открытие многих наследственных и спорадических мутаций при РАС. Количество затронутых генов исчисляется сотнями, что говорит о нарушении многочисленных и разных клеточных процессов во время развития мозга, проявившихся как РАС. Таким образом, как и в случае с другими психиатрическими расстройствами, о которых мы говорили в главе 22, сам по себе диагноз РАС не определяет причину или этиологию скрывающейся болезни. Разнообразие генетической этиологии частично объясняет вариативность симптомов от одного человека к другому.

Хотя отклонения в поведении постепенно возникают после рождения, есть данные о том, что в некоторых случаях фундамент для РАС может быть заложен во время развития плода. Например, недавно в посмертных образцах мозга детей-аутистов исследователи обнаружили, что небольшие участки лобной коры содержали дезорганизованные корковые слои, которые, как мы узнали в этой главе, формируются на ранних стадиях развития. Кроме того, многие задействованные в РАС гены также известны как играющие важную роль во внутриклеточном развитии коры.

Исследования с помощью визуализации показали, что после рождения дети-аутисты проявляют тенденцию к ускоренному росту мозга — как серого, так и белого вещества. Эти результаты наводят на мысль о том, что аутичные дети

имеют излишек нейронов и аксонов, хотя возможны и изменения в глие. Рост мозга контролируется балансом образования и разрушения клеток, аксонов, синапсов и белков, которые их составляют. Мутации, которые выводят этот процесс из равновесия чрезмерным зарождением или замедлением разрушения, могут привести к анормальному росту мозга, который в итоге выражается в нарушениях поведения, общения и социального взаимодействия, характеризующих аутизм.

Нейроученые надеются, что понимание того, как мозг обычно связывается воедино, сможет предложить терапию для корректировки изменений траектории роста мозга у детей с риском аутизма. Исследования болезни под названием *синдром ломкой Х-хромосомы (FXS)* является хорошим примером. FXS, характеризующийся умственной отсталостью и РАС, вызывается нарушением гена *FMR1*, кодирующего *FMRP* (представленный в главе 2). Нокаутируя этот ген у мышей и плодовых мушек-дрозофил, исследователи смогли определить, что мозг с этой мутацией функционирует по-другому. Эти исследования показали, что *FMRP* обычно служит тормозом для синтеза белка в нейронах. В отсутствие *FMRP* белка вырабатывается слишком много. Примечательно, что процедуры, разработанные для смягчения этого избыточного синтеза белка, как оказалось, исправляют большинство дефицитов, вызванных делецией *FMRP* у животных моделей. Эти исследования указали на вероятность того, что в некоторых случаях завеса аутизма и умственной отсталости может быть снята с помощью соответствующей лекарственной терапии.

Изменения синаптической емкости

Каждый нейрон может получить на свои дендриты и сому конечное число синапсов. Это число является *синаптической емкостью* нейрона. Во всей нервной системе пик синаптической емкости приходится на начало развития, а затем снижается по мере взросления нейронов. Например, в полосатой коре у всех изученных на данный момент видов синаптическая емкость незрелых нейронов более чем на 50% выше, чем у взрослых клеток. Другими словами, зрительные корковые нейроны в мозге младенца имеют в полтора раза больше синапсов, чем нейроны у взрослых.

Когда корковые нейроны теряют все эти синапсы? Ученые Йельского университета Жан-Пьер Буржуа и Паско Ракич провели детальное исследование полосатой коры макаки, чтобы ответить на этот вопрос. Они обнаружили, что синаптическая емкость оставалась на удивление постоянной в полосатой коре от младенчества до полового созревания. Однако во время последующего подросткового периода синаптическая емкость резко снижалась – почти на 50% всего за два года. Быстрый расчет обнаружил поразительный факт: потеря синапсов в первичной зрительной коре во время подросткового периода происходит со средней скоростью *5000 единиц в секунду* (не удивительно, ведь отрочество такое трудное время!).

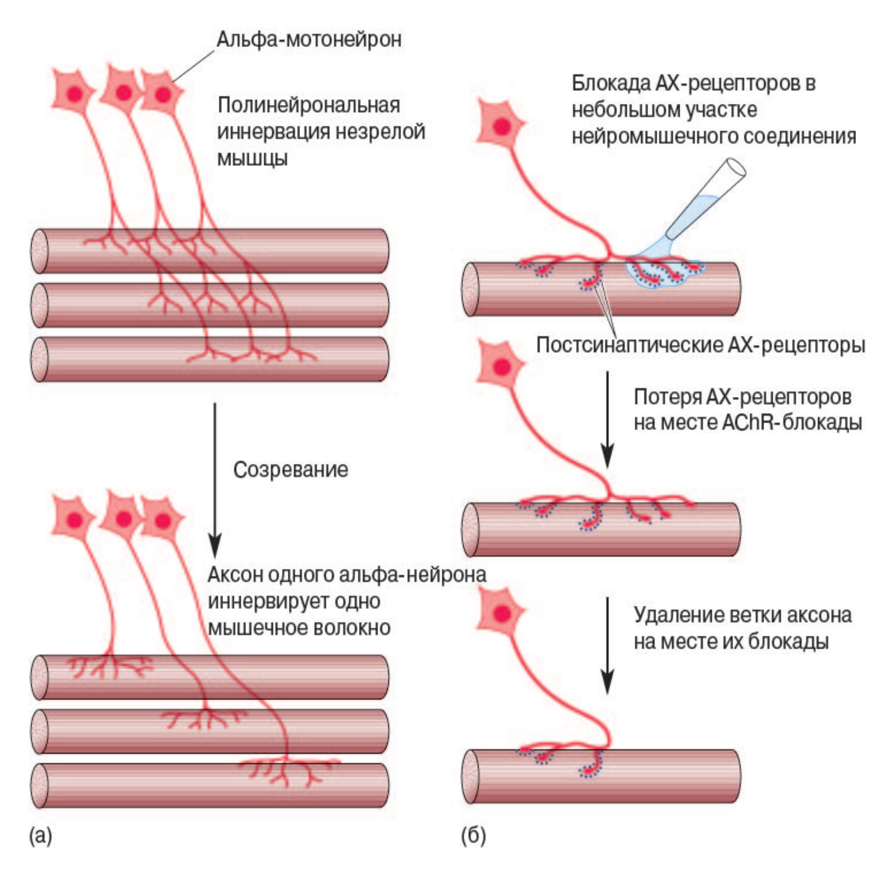


Рис. 23.18. **Устранение синапсов.** (а) Первоначально каждое мышечное волокно получает информацию от нескольких альфа-мотонейронов. В ходе развития все входящие контакты, кроме одного, утрачиваются. (б) Обычно постсинаптической утрате АХ-рецепторов предшествует ликвидация ветви аксона. Простое блокирование подвида рецепторов с α-бунгаротоксином может также стимулировать устранение синапсов

Еще раз нервно-мышечное соединение оказалось для нас полезной моделью для изучения устранения синапсов. Первоначально мышечный отросток получает входящий сигнал от нескольких разных двигательных нейронов. Однако в итоге эта полинейрональная иннервация теряется, и каждое мышечное волокно получает синаптический сигнал от одного альфа-мотонейрона (рис. 23.18, *а*). Этот процесс регулируется электрической активностью в мышцах. Приглушение активности в мышечном волокне приводит к задержке полинейрональной иннервации, в то время как стимуляция мышцы ускоряет устранение всех аксонов, кроме одного.

Тщательные наблюдения показали, что первое изменение во время устранения синапса – это потеря постсинаптических АХ-рецепторов с по-

следующей разборкой предсинаптической терминали и ретракцией ветви аксона. Что вызывает исчезновение рецепторов? Возможной причиной может быть недостаточная активность рецептора в остальном активной мышцы. Если рецепторы частично заблокированы α-бунгаротоксином (см. врезку 5.5 в главе 5, том 1), они поглощаются, и лежащая над ними терминаль аксона удаляется (рис. 23.18, *б*). Однако если *все* AXP блокируются, синапсы остаются, потому что мышца тоже не активна. Как мы увидим вскоре, аналогичный процесс имеет во время утончения соединений в ЦНС.

РЕОРГАНИЗАЦИЯ СИНАПСОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ

Представьте себе нейрон, который имеет синаптическую емкость в шесть синапсов и принимает входящие аксоны от двух предсинаптических нейронов, А и Б (рис. 23.19). Одна модель состоит в том, что каждый из предсинаптических нейронов обеспечивает по три синапса. Другая модель заключается в том, что нейрон А обеспечивает один синапс, а нейрон Б — пять. Переход от одного такого паттерна к другому называется *синаптической реорганизацией*. Существуют многочисленные доказательства широко распространенной синаптической реорганизации в незрелом мозге.

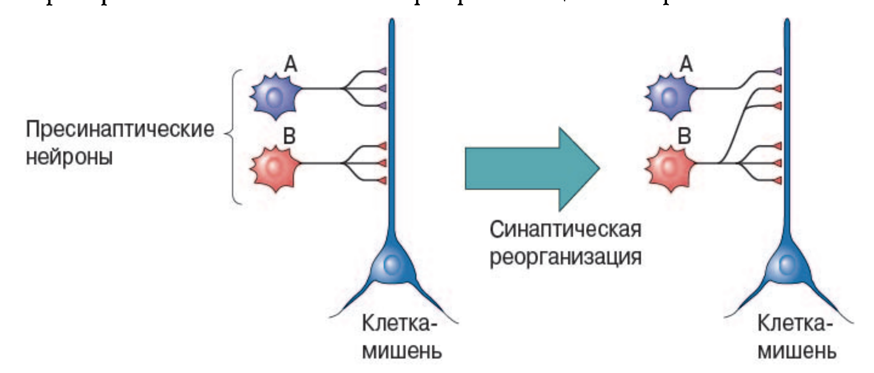


***Рис. 23.19.* Синаптическая реорганизация.** Клетка-мишень получает одинаковое количество синапсов в обоих случаях, но паттерн иннервации изменился

Синаптическая реорганизация является финальным этапом в процессе принятия решения. В отличие от большинства ранних этапов формирования пути, *синаптическая реорганизация происходит в результате нервной активности и синаптической передачи.* В зрительной системе некоторые из этих зависимых от активности форм соединений возникают до рождения в ответ на спонтанную нейронную активность. Тем не менее важное, за-

висимое от активности развитие имеет место после рождения и сильно связано с сенсорным опытом в детском периоде. Таким образом, мы обнаружим, что конечная эффективность зрительной системы взрослого человека в значительной степени определяется качеством визуальной среды в раннем постнатальном периоде. В самом прямом смысле: *мы учимся видеть во время критического периода постнатального развития.*

Нейроучеными, которые стали первопроходцами этого поля деятельности, были все те же Дэвид Хьюбел и Торстен Визель, которые, как вы помните из главы 10 (том 2), также заложили основу для нашего нынешнего понимания центральной зрительной системы во взрослом мозге. В 1981 г. они разделили Нобелевскую премию с Роджером Сперри. Хьюбел и Визель использовали макак и кошек в качестве моделей для исследования, зависящего от активности развития зрительной системы, потому что, как и люди, оба этих вида имеют хорошее бинокулярное зрение. В более поздних исследованиях были использованы грызуны, потому что они лучше подходят для исследований молекулярных механизмов.

Синаптическая сегрегация

Точность проводки, достигаемая химическими аттрактантами и репеллентами, может быть впечатляющей. Однако в некоторых цепях окончательное уточнение синаптических связей, по-видимому, требует нейронной активности. Классическим примером является сегрегация глазоспецифических сигналов в ЛКЯ кошки.

Сегрегация ретинальных сигналов к ЛКЯ

Первыми аксонами, достигающими ЛКЯ, обычно являются аксоны из противоположной сетчатки, и они распространяются, пытаясь занять все ядро. Несколько позже прибывают ипсилатеральные аксоны и смешиваются с аксонами контралатерального глаза. Тогда аксоны из двух глаз разделяются на глазоспецифические участки, характерные для взрослого ядра. Погашение активности сетчатки с помощью TTX (тетродотоксина) предотвращает процесс сегрегации (напомним, что TTX блокирует потенциалы действия). Что является источником активности, и как она управляет сегрегацией?

Поскольку сегрегация происходит внутриутробно, еще до развития фоторецепторов, активность не может быть вызвана световой стимуляцией. Скорее, вероятно, что ганглионарные клетки в этот период развития плода спонтанно активируются. Однако эта активность не случайна. Исследования Карлы Шац и ее коллег из Стэнфордского университета показали, что ганглионарные клетки посылают сигналы квазисинхронными "волнами", которые распространяются по сетчатке. Происхождение волны и направление ее распространения могут быть случайными, но во время

каждой волны активность в ганглионарной клетке сильно коррелирует с активностью ее ближайших соседей. И поскольку эти волны генерируется в двух сетчатках независимо, паттерны активности, возникающие в двух глазах, не совпадают друг с другом.

Считается, что сегрегация зависит от процесса синаптической стабилизации, благодаря которой сохраняются только терминали сетчатки, которые активны одновременно с постсинаптическим целевым нейроном в ЛКЯ. Этот гипотетический механизм синаптической пластичности впервые был сформулирован канадским психологом Дональдом Хеббом в 1940-х гг. Следовательно, синапсы, которые модифицируются таким образом, называются **синапсами Хебба,** и такого рода синаптическая перестройка называется **хеббовской модификацией**. Согласно этой гипотезе, всякий раз, когда волна активности сетчатки приводит к отправке потенциалов действия постсинаптическим нейроном ЛКЯ, синапсы между ними стабилизируются (рис. 23.20). Поскольку активность двух глаз не бывает одновременной, входящие аксоны будут конкурировать по принципу "победитель получает все", пока один аксон не будет сохранен, а другой исключен. Заблудшие аксоны из сетчатки в неподходящий слой ЛКЯ являются проигравшими, потому что их активность не постоянно коррелирует с самой сильной постсинаптической реакцией (побуждаемой активностью другого глаза). Через мгновение мы рассмотрим некоторые потенциальные механизмы для такой корреляции, основанные на синаптической модификации.

Сегрегация сигналов ЛКЯ к полосатой коре

В зрительной коре обезьян и кошек (в отличие от большинства других видов), сигналы нейронов ЛКЯ, обслуживающих оба глаза, выделены в колонки глазодоминантности. Эта сегрегация происходит до рождения и возникает, по-видимому, из-за комбинации сигналов молекулярного наведения и различий в активности сетчатки (врезка 23.5).

Тем не менее, независимо от того, как формируются колонки глазодоминантности, появление сегрегации не означает, что аксоны теряют свою способность расти и менять направление. "Пластичность" колонок глазодоминантности у макаки после рождения можно ярко продемонстрировать экспериментальной манипуляцией, называемой **монокулярной депривацией,** ее применили Визель и Хьюбел, плотно закрыв один глаз молодой обезьяны. Если монокулярная депривация начинается вскоре после рождения, поразительным результатом является то, что колонки "открытого глаза" растут в ширину, а колонки "закрытого глаза" сужаются (рис. 23.21). Кроме того, эти эффекты монокулярной депривации могут быть обращены вспять, просто путем закрытия ранее открытого глаза и открытия ранее закрытого глаза. Результатом этой манипуляции "обратной

окклюзии" было то, что сжатые колонки глазодоминантности для ранее закрытого глаза расширялись, а расширенные колонки для ранее открытого глаза сужались. Таким образом, аксоны ЛКЯ и их синапсы в слое IV очень динамичны, даже после рождения. Обратите внимание, что этот тип синаптической реорганизации не только зависит от активности, но и *от опыта*, потому что полагается на качество сенсорного окружения.

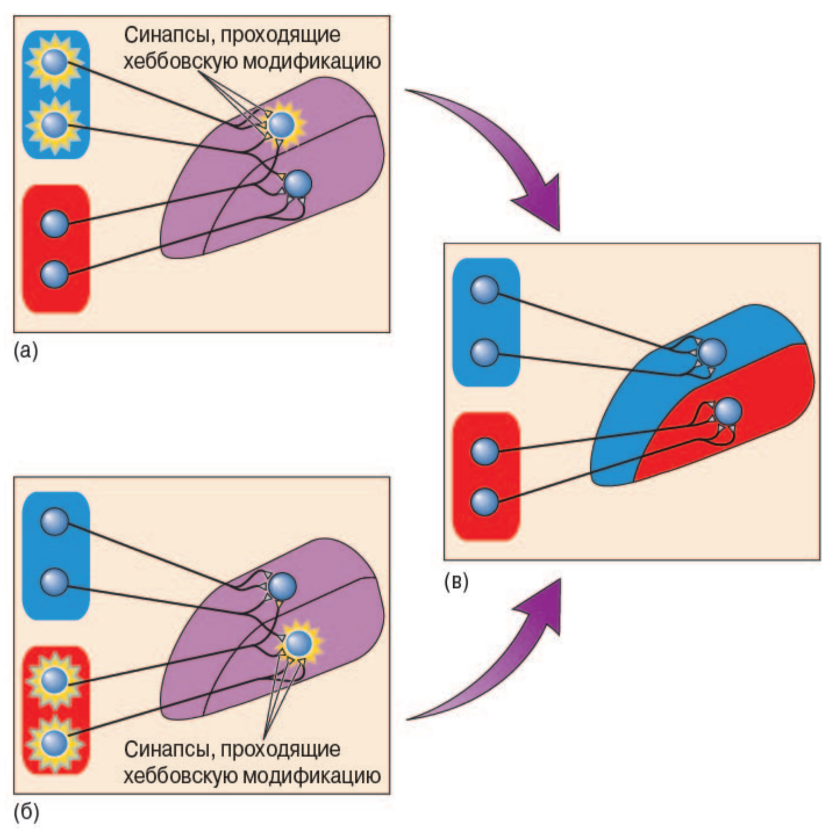
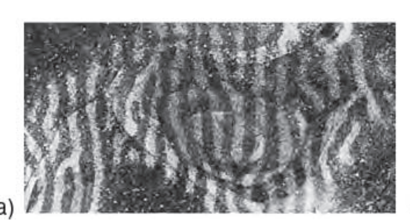


Рис. 23.20. **Пластичность синапсов Хебба.** Два нейрона-мишени в ЛКЯ получают входящие контакты из разных глаз. Сигналы от двух глаз первоначально взаимоперекрываются, а затем разделяются под влиянием активности. (а) Два входящих нейрона из одного глаза (вверху) посылают сигналы одновременно. Этого достаточно, чтобы побудить посылать сигналы верхний нейрон-мишень ЛКЯ, но не нижний нейрон. Активные контакты с активной мишенью претерпевают хеббовскую модификацию и становятся более эффективными. (б) Та же ситуация, что и во фрагменте **а**, кроме того, что теперь два входящих нейрона из другого глаза (внизу) активируются одновременно, заставляя нижний нейрон-мишень посылать сигналы. (в) Со временем нейроны, которые вместе возбуждаются, связываются вместе. Обратите внимание также на то, что аксоны клеток, которые активируются несинхронно с мишенью, теряют свою связь


(а)



(б)

***Рис. 23.21.* Модификация колонок глазодоминантности после монокулярной депривации.** Тангенциальные срезы через IV слой полосатой коры макаки подсвечены, чтобы показать распределение радиоактивных терминалей ЛКЯ, обслуживающих один глаз. (а) Нормальная обезьяна. (б) Обезьяна с монокулярной депривацией в течение 22 месяцев, начиная с двухнедельного возраста. В недепривированный глаз был введен препарат, отметивший увеличенные колонки глазодоминантности в IV слое. (*Источник:* [*Wiesel*, 1982, p. 585])

Пластичность колонок глазодоминантности не происходит на протяжении всей жизни, однако Хьюбел и Визель обнаружили, что, если депривация начинается позже в жизни, эти анатомические эффекты не наблюдаются в слое IV коры. Таким образом, существует **критический период** для этого типа структурной модификации. У макаки критический период для анатомической пластичности в IV слое длится примерно первые 6 недель жизни. После этого критического периода афференты ЛКЯ, по-видимому, теряют способность к росту и сокращению, и, в каком-то смысле, закрепляются на месте.

Важно понимать, что во время развития проходит много "критических периодов" – конкретных периодов времени, когда судьба развития находится под влиянием окружающей среды (врезка 23.6). В зрительной коре конец критического периода анатомической пластичности в слое IV не означает конец влияния визуального опыта на развитие коры. Как мы сейчас увидим, синапсы в полосатой коре подвержены изменениям под влиянием опыта до юности и далее.

Синаптическая конвергенция

Хотя потоки информации из двух глаз изначально разделены, в конечном итоге они должны быть объединены, чтобы сделать возможным бинокулярное зрение. Анатомической основой бинокулярного зрения у видов с колонками глазодоминантности является конвергенция проекций от клеток слоя IV, обслуживающих правый и левый глаз, на клетки III слоя. Это одни из последних связей, которые должны специализироваться в процессе развития ретиногеникулокортикального пути. Опять же, зависящая от опыта синаптическая реорганизация играет важную роль в этом процессе.



Врезка 23.5. На переднем крае науки

Трехглазые лягушки, колонки глазодоминантности и другие странности

Колонки глазодоминантности (полоски или столбы, в зависимости от того, как на них смотреть) являются отличительной чертой некоторых приматов, преимущественно людей и макак, и некоторых хищников, преимущественно кошек и хорьков. Много лет исследователи считали, что сигналы двух глаз изначально перекрываются в IV слое зрительной коры этих видов, и что сегрегация чередующихся колонок основывается на сравнении активности, генерируемой сетчаткой. Однако это мнение было оспорено наблюдением, что глазоспецифические сигналы в зрительную кору хорьков могут быть обнаружены, даже если развитие протекает без какой-либо активности сетчатки. Это открытие допускает, что сегрегацию в колонках глазодоминантности вызывают молекулярные механизмы управления, а не паттерны активности.

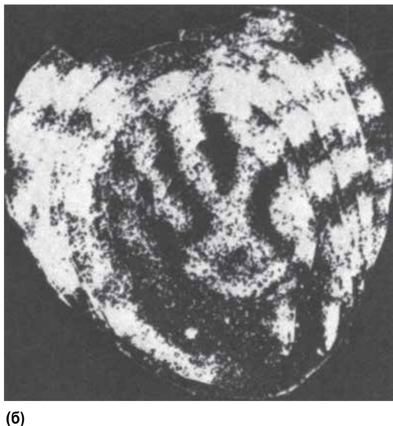
Однако важно признать, что некоторые проблемы развития могут иметь более одного решения. Ветви семейства млекопитающих, ведущие к современным плотоядным и приматам, разошлись очень рано в эволюции, около 95 миллионов лет назад. Так как у большинства других млекопитающих колонки глазодоминантности отсутствуют, эволюционные биологи считают, что колонки у плотоядных и приматов развивались независимо, поэтому следует быть осторожными с обобщением механизмов формирования глазодоминантности.

Эту идею хорошо продемонстрировало исследование трехглазых лягушек, проведенное в 1980-х гг. Мартой Константин-Патон и ее учениками, работавшими в то время в Принстонском университете. Конечно же, лягушки не имеют трех глаз. Обычно у них два глаза, а сетчатка каждого глаза проецирует аксоны исключительно в контралатеральную зрительную покрышку. Однако, пересадив

Бинокулярные связи формируются и модифицируются под влиянием визуальной среды в младенчестве и раннем детском возрасте. В отличие от сегрегации глазоспецифических областей, которые, очевидно, зависят от *асинхронных* паттернов активности, спонтанно генерирующихся в двух глазах, *создание бинокулярных рецептивных полей зависит от взаимосвязанных паттернов активности, исходящих из двух глаз как следствие зрительного процесса.* Это было ясно продемонстрировано экспериментами, которые убирают из уравнения паттерны активности двух глаз. Например, монокулярная депривация, которая заменяет шаблонную активность в одном глазу случайной активностью, глубоко разрушая бинокулярные рецептивные поля в полосатой коре. Нейроны, которые обычно имеют бинокулярные рецептивные поля, вместо этого отвечают только на стимуляцию от глаза без депривации. Это изменение в бинокулярной организации коры называется **сдвигом глазодоминантности** (рис. 23.22).

глазной зачаток от одного эмбриона в область переднего мозга другого, исследователи смогли создать ситуацию, когда две проекции сетчатки были вынуждены врасти в одну покрышку (рис. А, часть *а*). Удивительно, но аксоны разделились на полосы, которые очень напоминали глазодоминантный паттерн в полосатой коре у обезьян (рис. А, фрагмент *б*). Хотя активность в сетчатках была заблокирована, аксоны из двух глаз все же быстро переплелись. Этот эксперимент доказывает, что различия в активности действительно могут быть использованы для сегрегации входов, как это было предложено моделями развития Хебба.





(а) (б)

Рис. А. (а) Третий глаз этой лягушки сформирован из пересаженного глазного зачатка эмбриона. (б) Тангенциальные срезы через покрышку среднего мозга трехглазой лягушки освещены таким образом, чтобы показать распределение радиоактивных терминалей аксонов, идущих от одного глаза. (*Источник:* изображения предоставлено Dr. Martha Constantine-Paton)

Эти эффекты монокулярной депривации являются не просто пассивным отражением анатомических изменений в IV слое, рассмотренным ранее. Во-первых, сдвиги глазодоминантности могут происходить очень быстро, в течение нескольких часов после монокулярной депривации, до того, как будут обнаружены какие-либо заметные изменения в аксонной проводке (рис. 23.23). Такие быстрые изменения отражают перемены в структуре и молекулярном составе синапсов без существенного ремоделирования аксонов. Во-вторых, сдвиги глазодоминантности могут происходить в возрасте, значительно превышающем период, являющийся критическим для изменений в аксонной проводке ЛКЯ. В конечном счете сдвиги глазодоминантности происходят у всех млекопитающих, имеющих бинокулярное зрение, а не только у тех немногих видов, у которых есть *колонки* глазодоминантности. Однако такая пластичность глазодоминантности также снижается с возрастом, и у многих видов исчезает в начале подросткового возраста (рис. 23.24).



Врезка 23.6. На переднем крае науки

Концепция критического периода

Критический период развития можно определить как период времени, в течение которого межклеточные связи изменяют судьбу клетки. Концепцию обычно приписывают ученому-эмбриологу Хансу Спеманну. Работая на рубеже XX века, Спеманн показал, что трансплантация фрагмента раннего эмбриона с одного места на другое часто побуждает "донорскую" ткань принять характеристики "хозяина", но только если трансплантация была проведена в четко определенный временной период. Как только трансплантированную ткань заставили изменить предназначение своего развития, результат стал необратим. Межклеточная связь, изменившая физические характеристики (фенотип) трансплантированных клеток, как было показано, опосредована как контактами, так и химическими сигналами.

Этот термин приобрел новое значение по отношению к развитию мозга после работ Конрада Лоренца в середине 1930-х гг. Лоренц интересовался процессами, с помощью которых молодые серые гуси становятся социально привязанными к своим матерям. Он обнаружил, что в отсутствие матери молодые гуси формировали социальную привязку к самым разнообразным движущимся объектам, в том числе к самому Лоренцу (рис. А). Запечатлев свой взгляд на объекте один раз, гусята следовали за ним и относились к нему так, словно это была их мать. Лоренц использовал слово "импринтинг", которое предполагало, что этот первый визуальный образ был чем-то навсегда отпечатанным в нервной системе молодой птицы. Также было установлено, что импринтинг ограничен временными рамками (первые два дня после вылупления), которые Лоренц назвал "критическим периодом" социальной привязки. Сам Лоренц провел аналогию между процессом импринтинга внешней среды в нервной системе и индукцией смены предназначения развивающейся ткани во время критического периода эмбрионального развития.

Эта работа оказала огромное влияние на область психологии развития. Сами термины *импринтинг* и *критический период* предполагали, что изменения в поведенческом фенотипе, вызванные ранним сенсорным опытом, являются постоянными и необратимыми в дальнейшей жизни, и во многом напоминают определение фенотипа ткани в эмбриональном развитии. Многочисленные исследования распространили концепцию критического периода на аспекты психосоциального развития млекопитающих. Увлекательным выводом было то, что судьба нейронов и нейронных цепей в мозге зависит от опыта животного в раннем послеродовом периоде жизни. Не трудно понять, почему исследования в данной области имели большое социальное и научное значение.

Влияние опыта на судьбу нейронов должно обязательно происходить при помощи нейронной активности, генерируемой сенсорным эпителием, или с помощью связей посредством химической синаптической передачи. Идея, состоящая в том, что синаптическая активность может изменить судьбу нейронных соединений в процессе развития ЦНС, впервые получила прочную нейробиологическую поддержку в исследованиях развития зрительного восприятия млекопитающих, начатых экспериментами Хьюбела и Визеля. Используя анатомические и

нейрофизиологические методы, они обнаружили, что визуальный опыт (или его отсутствие), является важным фактором, определяющим состояние проводки в центральных зрительных путях, и это влияние окружающей среды ограничено конечным периодом ранней постнатальной жизни. Большая часть исследования была посвящена анализу пластичности соединений в зрительной системе в зависимости от опыта. Таким образом, зрительная система является отличной моделью для иллюстрации идеи критических периодов в развитии нервной системы.



Рис. А. Конрад Лоренц с серыми гусями (*Источник:* Nina Leen/Time Pix)

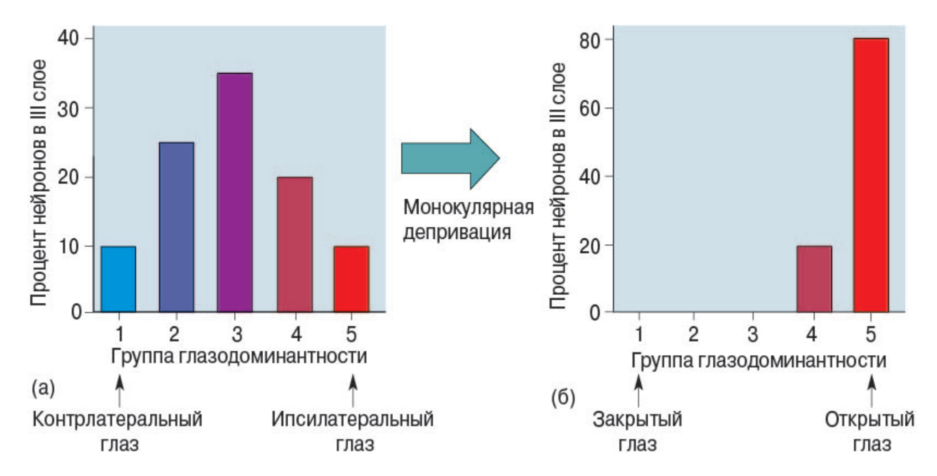
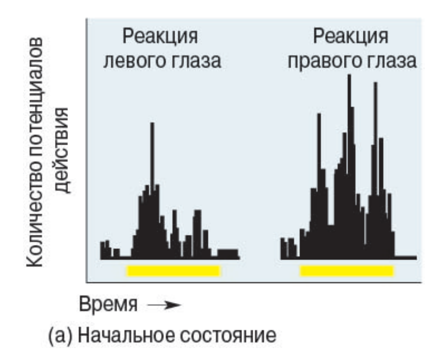


Рис. 23.22. **Сдвиг глазодоминантности.** Данные гистограммы глазодоминантности были составлены после электрофизиологической регистрации нейронов в полосатой коре (а) нормальных кошек и (б) кошек с периодом монокулярной депривации в начале жизни. Столбики показывают процент нейронов в каждой из пяти категории глазодоминантности. Клетки в группах 1 и 5 активируются путем стимуляции либо контралатерального, либо ипсилатерального глаза соответственно, но не обоих сразу. Клетки в группе 3 одинаково хорошо активируются любым глазом. Клетки в группах 2 и 4 бинокулярно активируются, но показывают предпочтение либо контралатеральному, либо ипсилатеральному глазу соответственно. Гистограмма на фрагменте (а) показывает, что большинство нейронов в зрительной коре нормального животного приводится в активное состояние бинокулярным зрением. Гистограмма на фрагменте (б) показывает, что период монокулярной депривации оставляет мало нейронов, реагирующих на депривированный глаз



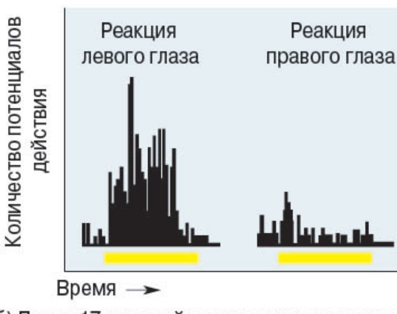


Рис. 23.23. **Быстрые сдвиги глазодоминантности.** Эти гистограммы показывают количество потенциалов действия, генерируемых одним нейроном в зрительной коре молодого котенка с течением времени. Визуальные стимулы были представлены в отрезки времени, обозначенные желтыми полосками, сначала левому, а затем правому глазу. (а) Первоначальные реакции до периода монокулярной депривации. Обратите внимание, что, хотя имеется небольшая глазодоминантность в пользу правого глаза, каждый глаз вызывает сильную реакцию. (б) Запись того же нейрона, выполненная после повторного открытия правого глаза через 17 часов монокулярной депривации. Глаз, который был закрыт, больше не в состоянии порождать реакцию. (*Источник:* адаптировано из [*Mioche* and *Singer*, 1989])

Критический период максимальной пластичности глазодоминантности совпадает со временем наибольшего роста головы и глаз. Таким образом, считается, что пластичность бинокулярных связей в норме требуется для поддержания хорошего бинокулярного зрения на протяжении всего этого периода быстрого роста. Опасность, связанная с такой зависящей от активности тонкой настройкой, заключается в том, что эти соединения также крайне уязвимы для депривации.

Синаптическая конкуренция

Как вы хорошо знаете, мышца, которая не используется регулярно, атрофируется и теряет силу, поэтому говорят: “Используй или потеряешь”. Является ли разъединение лишенных активности синапсов простым следствием неиспользования? Не похоже, чтобы это происходило в полосатой коре, потому что для разрыва проекции от депривированного глаза требуется, чтобы были активными аксоны открытого глаза. Скорее, очевидно происходит процесс **бинокулярной конкуренции**, в результате которого сигналы от двух глаз активно соревнуются за синаптический контроль над постсинаптическим нейроном. Если активность двух глаз скоординирована и равна по силе, оба входа в одну и ту же кортикальную клетку будут сохранены. Однако, если этот баланс нарушается депривацией одного гла-

за, более активный сигнал каким-то образом заместит депривированные синапсы, или сделает их менее эффективными.

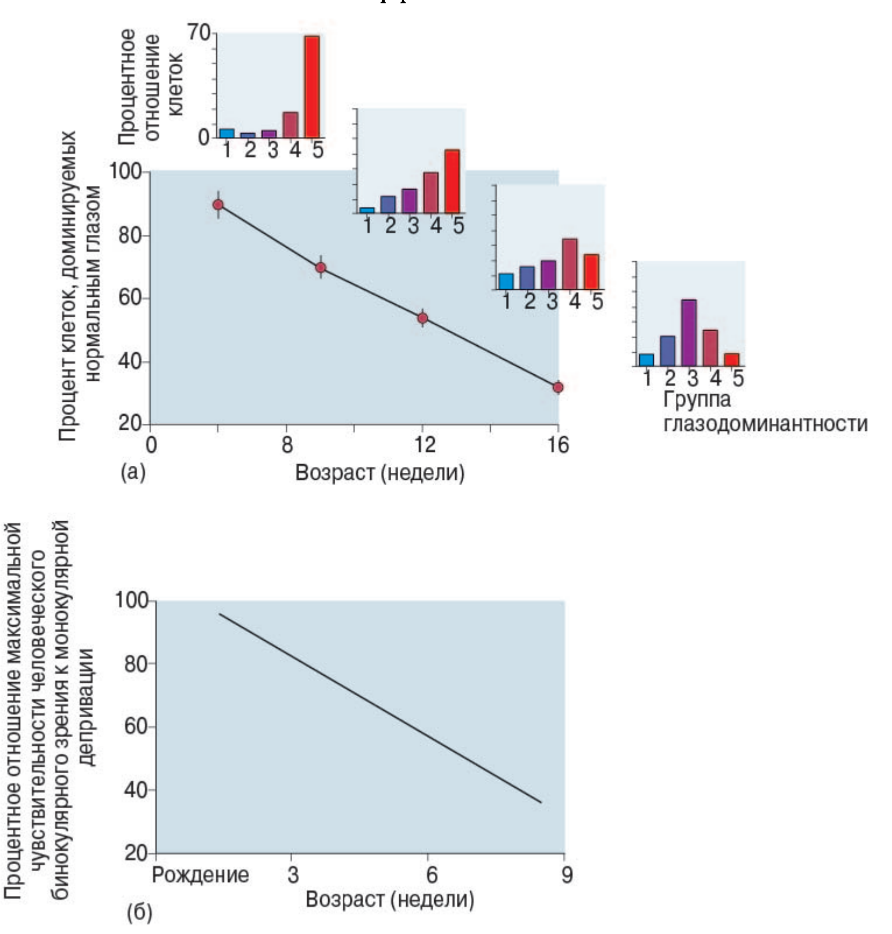


Рис. 23.24. **Критический период для пластичности бинокулярного соединения.** Эти графики показывают чувствительность бинокулярных связей к монокулярной депривации (контралатерального глаза), вызванной у котенка в разном возрасте после рождения. (а) Сдвиги глазодоминантности, зафиксированные у котенка как реакция на двухдневную монокулярную депривацию. Линия графика отображает снижение пластичности в зависимости от возраста, а гистограммы отображают соответствующие сдвиги глазодоминантности. (б) Приблизительное снижение пластичности бинокулярных соединений у человека. (*Источник:* адаптировано из [*Mower*, 1991])

Конкуренция в зрительной коре хорошо демонстрируется эффектами **косоглазия**, состояния, при котором оси глаз не идеально выровнены (т.е. они “сходятся” или “расходятся”). Это распространенное нарушение зре-

ния у людей может привести к стойкой потере стереоскопического зрения. Экспериментальное косоглазие вызывается путем хирургического или оптического смещения двух глаз, тем самым провоцируя паттерны их активности, вызванные зрением, поступать в кору не синхронно. Если вы осторожно нажмете пальцем рядом с одним глазом, то сможете увидеть последствия смещения двух глаз. Полная потеря бинокулярных рецептивных полей происходит после длительного периода косоглазия, хотя оба глаза сохраняют равное представление в коре (рис. 23.25). Это четкая демонстрация того, что прерывание сигнала от одного глаза происходит, скорее, в результате конкуренции, а не от неиспользования (оба глаза одинаково активны, но для каждой клетки один "победитель забирает все"). Возникшее достаточно рано косоглазие также может усугубить сегрегацию колонок глазодоминантности в слое IV полосатой коры.

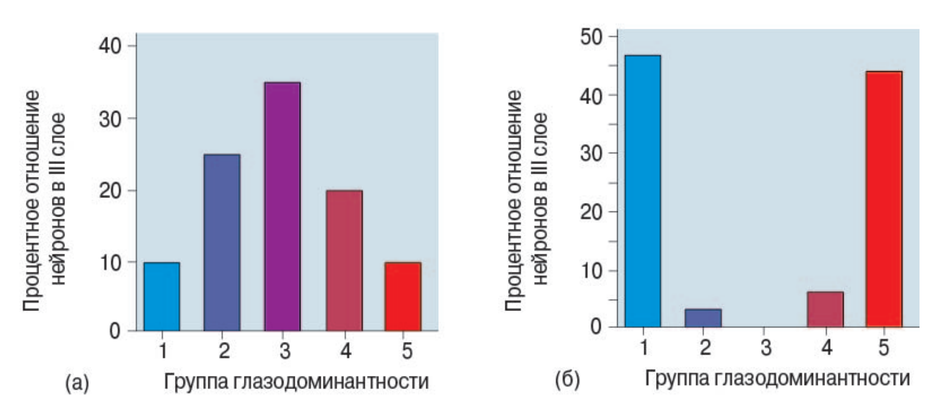


Рис. 23.25. **Влияние косоглазия на бинокулярность коры.** (а) Гистограмма глазодоминантности нормального животного, как на рис. 23.22, *а*. (б) В этом случае оси глаз были нарушены путем пересечения мышц одного глаза. После непродолжительного периода косоглазия бинокулярные клетки практически полностью отсутствуют. Клетки зрительной коры активируются либо правым глазом, либо левым глазом, но не двумя одновременно

Изменения глазодоминантности и бинокулярности после депривации имеют четкие поведенческие последствия. Сдвиг глазодоминантности после монокулярной депривации оставляет животному нарушения зрения в депривированном глазе, а связанная с косоглазием потеря бинокулярности полностью ликвидирует стереоскопическое восприятие глубины. Однако ни одно из этих последствий не является необратимым, если будет исправлено достаточно рано в критическом периоде. Клинический вывод понятен: врожденная катаракта или косоглазие должны быть исправлены в раннем детском возрасте, как только станет возможным хирургическое вмешательство, с целью избегания стойкого нарушения зрения.

Модуляторные влияния

С возрастом появляются дополнительные ограничения форм активности, вызывающих модификации корковых цепей. Всплесков активности сетчатки, спонтанно возникающих до рождения, достаточно, чтобы организовать аспекты принятия решений в ЛКЯ и коре. После рождения решающее значение имеет взаимодействие с визуальной средой. Тем не менее даже визуально обусловленной активности сетчатки может быть недостаточной для модификаций бинокулярности в этот критический период. Увеличивающееся число экспериментальных данных показывает, что такие модификации также требуют, чтобы животное обращало внимание на зрительные стимулы и использовало зрение для руководства своим поведением. Например, модификации бинокулярности после монокулярной стимуляции, когда животное находится под наркозом, не происходит, несмотря на то, что известно: корковые нейроны быстро реагируют на зрительную стимуляцию при таких условиях. Эти и связанные с ними наблюдения привели к предположению о том, что синаптическая пластичность в коре требует высвобождения "стимулирующих факторов", связанных с поведенческим состоянием (например, уровнем бдительности).

Некоторый прогресс был достигнут в определении физиологической основы этих стимулирующих факторов. Напомним, что кору иннервирует целый ряд диффузных модуляторных систем (см. главу 15). К ним относятся норадренергические проекции из голубого пятна и холинергические проекции из основания переднего мозга. Последствия монокулярной депривации были изучены на животных, у которых были ликвидированы модуляторные сигналы в полосатую кору. Было установлено, что это вызвало существенное ухудшение пластичности глазодоминантности, несмотря на то, что передача в ретиногеникулокортикальном пути не была затронута поражением (рис. 23.26).

ЭЛЕМЕНТАРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ КОРЫ МОЗГА

Синапсы образуются при отсутствии какой-либо электрической активности. Однако, как мы видели, пробуждение синаптической передачи во время развития играет жизненно важную роль в окончательном уточнении соединений. На основе анализа зависящей от опыта пластичности в зрительной коре и в других локализациях мы можем сформулировать два простых "правила" синаптической модификации.

1. Если предсинаптический аксон активен и одновременно с этим постсинаптический нейрон *сильно активируется* под влиянием других

аксонов, то синапс, образованный предсинаптическим аксоном, усиливается. Это еще одна формулировка гипотезы Хебба, упомянутой ранее. Другими словами, *нейроны, которые вместе посылают сигналы, проходят вместе.*

2. Когда предсинаптический аксон активен и одновременно с этим постсинаптический нейрон *слабо активируется* другими аксонами, то синапс, образованный предсинаптическим аксоном, ослабляется. Другими словами, *нейроны, посылающие сигналы несинхронно, теряют связь.*

Похоже, ключевой здесь является *корреляция.* Помните, что в большинстве мест ЦНС, включая зрительную кору, один синапс слабо влияет на скорость отправки сигнала постсинаптическому нейрону. Чтобы быть "услышанным", он должен скоординировать свою активность с активностью многих других сигналов, направленных на тот же постсинаптический нейрон. Когда активность синапса последовательно коррелируется с сильной постсинаптической реакцией (и, следовательно, с активностью многих других входов), синапс сохраняется и усиливается. Если синаптической активности не удается постоянно коррелировать с сильной постсинаптической реакцией (и, следовательно, с активностью многих других аксонов), синапс сохраняется и укрепляется. Если же синаптическая активность недостаточно коррелирует с сильной постсинаптической реакцией, то синапс ослабляется и устраняется. Таким образом, "валидность" синапсов основывается на их способности посылать сигналы своим постсинаптическим партнерам.

Какие механизмы лежат в основе таких корреляционных синаптических модификаций? Ответ требует знания механизмов возбуждающей синаптической передачи в мозге.

Возбуждающая синаптическая передача в незрелой зрительной системе

Глутамат является нейромедиатором во всех модифицируемых синапсах, о которых мы говорили (ретиногеникулярных, геникулокортикальных и кортикокортикальных), и активирует несколько подтипов постсинаптических рецепторов. Напомним из главы 6, что рецепторы нейромедиатора можно разделить на две большие категории: рецепторы, сопряженные с G-белком, или метаботропные рецепторы, а также медиатор-зависимые ионные каналы (рис. 23.27). Постсинаптические глутамат-зависимые ионные каналы, позволяющие положительно заряженным ионам проходить в постсинаптические клетки, могут быть подразделены на АМПК-рецепторы и НМДА-рецепторы. Во многих синапсах одновременно локализованы и АМПК- и НМДА-рецепторы.

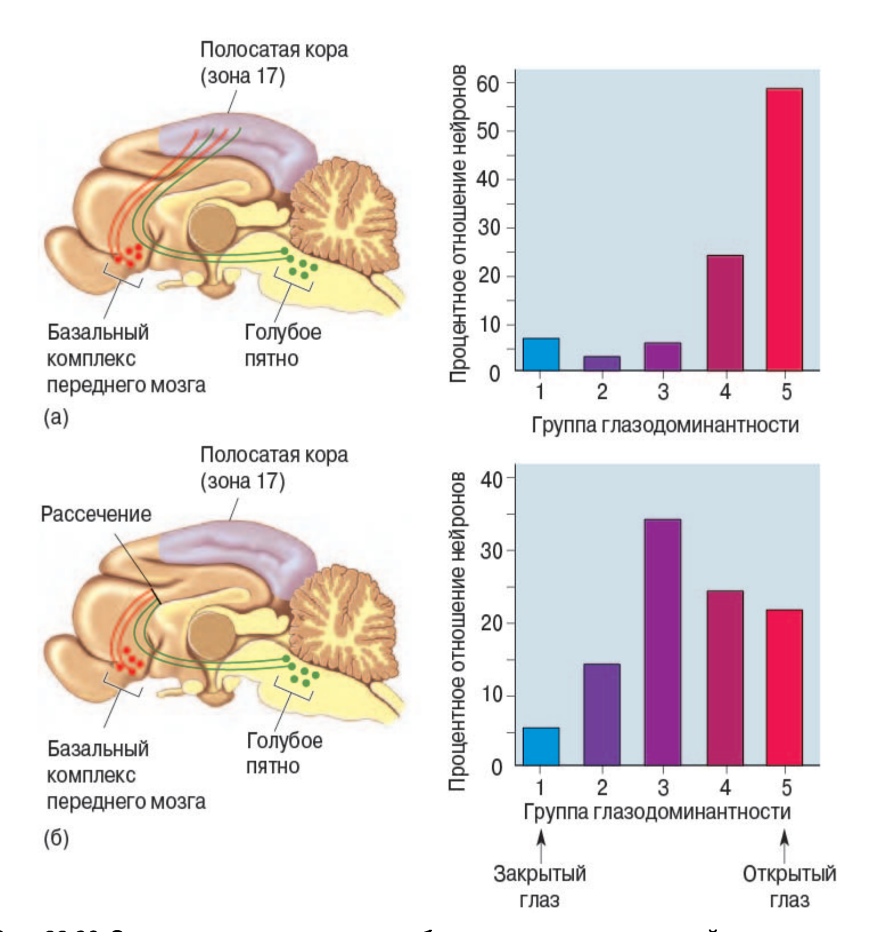


Рис. 23.26. **Зависимость пластичности бинокулярных соединений от модуляторных сигналов.** (а) Срединный сагиттальный вид мозга кошки, показывающий траекторию двух типов модуляторных сигналов в полосатую кору. Один, окрашенный в зеленый цвет, возникает в голубом пятне и использует НА в качестве нейромедиатора, а другой, окрашенный в красный цвет, возникает в базальном комплексе переднего мозга и использует АХ в качестве нейромедиатора. Активность этих двух сигналов связана с уровнями внимания и бдительности. Если эти системы не затронуты, монокулярная депривация производит предсказуемый сдвиг глазодоминантности, показанный на гистограмме справа. (б) Результат лишения коры этих модуляторных сигналов. Монокулярная депривация слабо влияет на бинокулярные связи в полосатой коре. (*Источник:* адаптировано из [*Bear* and *Singer*, 1986])

НМДА-рецептор имеет две необычные особенности, отличающие его от АМПК-рецептора (рис. 23.28). Во-первых, проводимость НМДА-рецептора является потенциал-зависимой, возникающей благодаря воздействию Mg^{2+} на канал. При мембранном потенциале покоя поступление

внутрь клетки через НМДА-рецептор преграждается входом Mg^{2+} в канал, где он застревает. Однако, когда мембрана деполяризована, блокировка канала Mg^{2+} убирается, и ток может свободно поступать в клетку. Таким образом, существенный ток через канал НМДА-рецептора требует одновременного высвобождения глутамата предсинаптической терминалью и деполяризации постсинаптической мембраны. Другой отличительной особенность НМДА-рецептора является то, что его канал проводит Ca^{2+}. Следовательно, *величина потока Ca^{2+}, проходящего через канал НМДА-рецептора, конкретно сигнализирует об одновременной совместной пре- и постсинаптической активизации.*

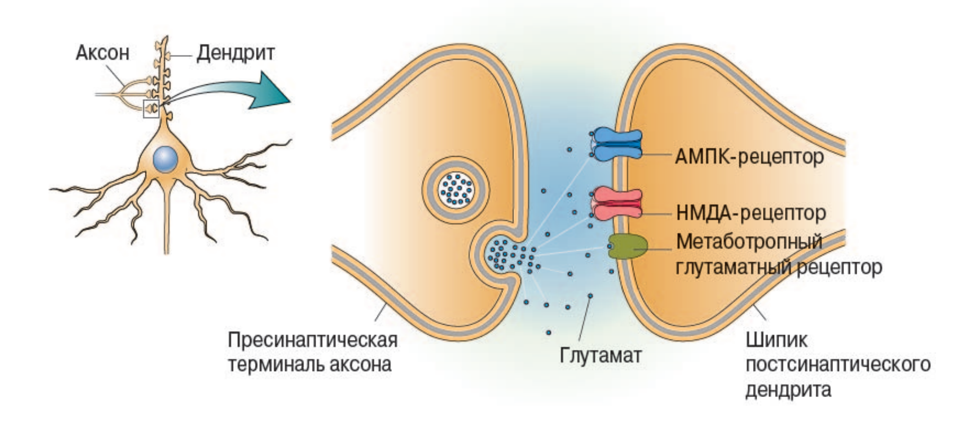
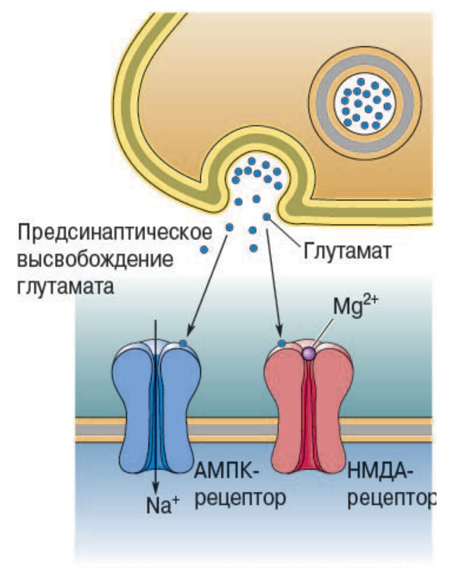


Рис. 23.27. **Глутаматные рецепторы на возбужденных синапсах**

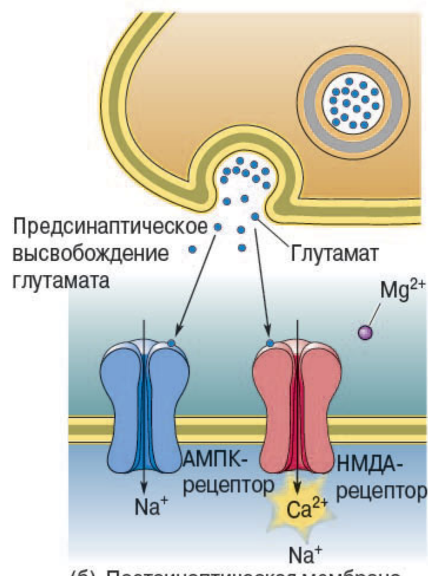
Любопытно, что, когда глутаматергический синапс впервые формируется, на постсинаптической мембране появляются только НМДА-рецепторы. Как следствие, выделенный в одном синапсе глутамат вызывает слабую реакцию, когда постсинаптическая мембрана находится в состоянии покоя. Такие “тихие” синапсы заявляют о своем присутствии только тогда, когда одновременно активно достаточное их количество, чтобы вызвать достаточную деполяризацию для освобождения Mg^{2+}, блокирующего каналы НМДА-рецепторов. Другими словами, “тихие” синапсы “говорят” только в случае высоко скоординированной активности — это необходимое условие для синаптического усиления в процессе развития.

Долговременная синаптическая потенциация

Возможно, НМДА-рецепторы служат хеббовскими детекторами для определения одновременной предсинаптической и постсинаптической активности, а поступление Ca^{2+} через канал НМДА-рецептора запускает биохимические механизмы, которые модифицируют синаптическую эффективность. Для проверки этой гипотезы была проведена электрическая стимуляция аксонов с целью контроля силы синаптической передачи до и после эпизода сильной активации НМДА-рецептора (рис. 23.29, *а*, *б*). Результаты убедительно показали, что следствием сильной активации НМДА-рецептора было усиление синаптической передачи, называемое **долговременной потенциацией (LTP).**



(а) Постсинаптическая мембрана с потенциалом покоя



(б) Постсинаптическая мембрана с потенциалом деполеризации

Рис. 23.28. **НМДА-рецепторы активируются одновременной предсинаптической и постсинаптической активностью.** (а) Предсинаптическая активация, вызванная высвобождением глутамата, который действует на постсинаптические АМПК-рецепторы и НМДА-рецепторы. При отрицательном мембранном потенциале покоя НМДА-рецепторы пропускают мало ионного тока, потому что они заблокированы ионом Mg^{2+}. (б) Если высвобождение глутамата совпадает с деполяризацией, достаточной для того, чтобы сместить Mg^{2+}, то через НМДА-рецептор в постсинаптический нейрон поступит Ca^{2+}. Хеббовская модификация может быть объяснена, если Ca^{2+}, пропускаемый НМДА-рецептором, приводит к повышению синаптической эффективности

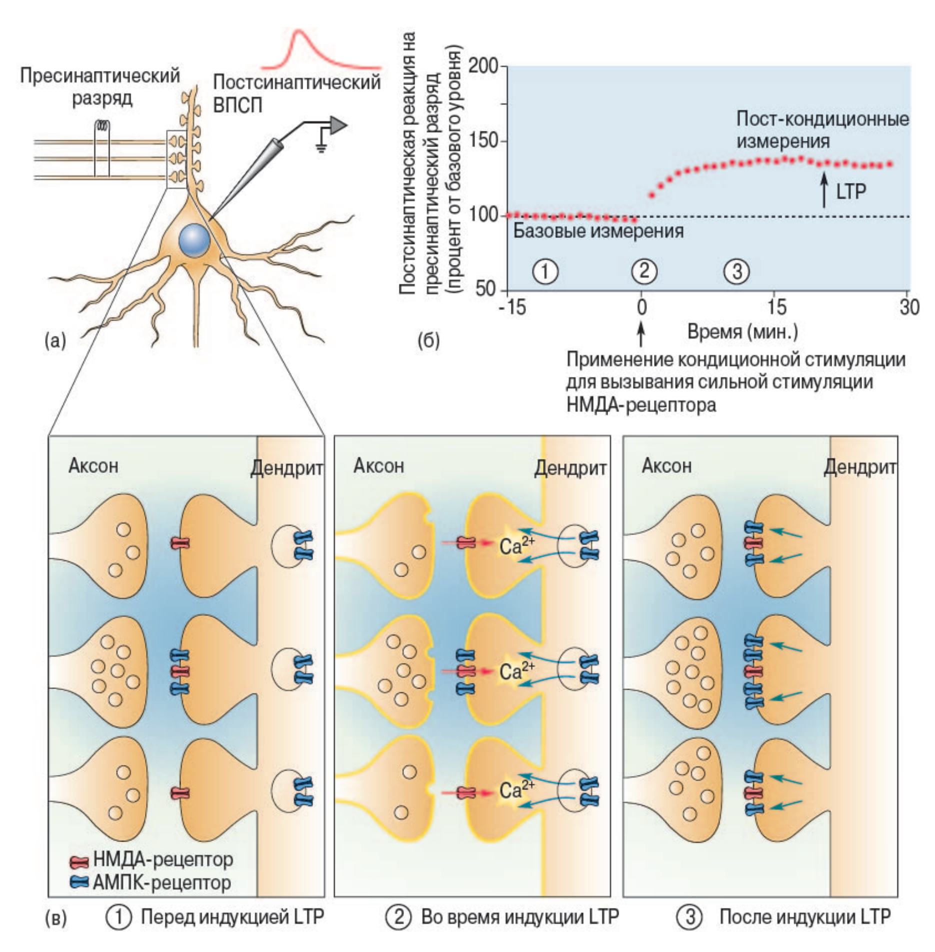


Рис. 23.29 **Продолжительные синаптические эффекты сильной активации НМДА-рецептора.** (а) Эксперимент, в котором предсинаптические аксоны стимулируются электричеством, чтобы вызвать потенциал действия, а записи микроэлектродов полученных ВПСП выполнены с постсинаптического нейрона. (б) Этот график показывает, что сила синаптической передачи изменяется после сильной активации НМДА-рецептора. Кондиционная стимуляция состоит из деполяризации постсинаптического нейрона путем пропускания тока через микроэлектрод, одновременно с многократной стимуляцией синапсов. Долговременная потенциация (LTP) является результатом усиления синаптической передачи. (в) Во многих синапсах LTP связана с внедрением в синапсы АМПК-рецепторов, которых ранее не было. Числа в кружках во фрагменте б соответствуют времени до и после LTP

Чем объясняется LTP синапса? Одним из следствий сильной активации НМДА-рецептора и, как следствие, притока Ca^{2+} в постсинаптический ден-

дрит является вставка новых АМПК-рецепторов в синаптическую мембрану (рис. 23.29, *в*). Такая “АМПК-афикация” синапса делает передачу сильнее. В дополнение к этому изменению в виде дополнения глутаматных рецепторов, последние данные свидетельствуют о том, что синапсы после индукции LTP могут в прямом смысле разделиться пополам, образуя два разных места синаптического контакта.

Корковые нейроны, выращенные в тканевой культуре, образуют синапсы друг с другом и становятся электрически активными. Незрелые синапсы содержат скопления НМДА-рецепторов, но очень небольшое количество АМПК-рецепторов. В соответствии с идеей о том, что LTP является механизмом синаптического созревания, электрически активные синапсы приобретают АМПК-рецепторы в процессе развития в клеточной культуре. Этого изменения, однако, не произойдет, если НМДА-рецепторы будут заблокированы антагонистом. Таким образом, сильная активация НМДА-рецепторов происходит, когда пре- и постсинаптические нейроны одновременно и совместно посылают сигналы, что хотя бы частично объясняет, почему они соединяются в процессе развития зрительной системы (мы обсудим LTP и ее молекулярную основу дальше в главе 25).

Долговременная синаптическая депрессия

Нейроны, которые несинхронно посылают сигналы, утрачивают связь друг с другом. Например, в случае косоглазия синапсы, активность которых не коррелирует с активностью постсинаптической клетки, ослабляются, а затем ликвидируются. Точно так же во время монокулярной депривации остаточная активность в депривированной сетчатке не в состоянии коррелировать с реакциями, вызванными в корковых нейронах видящим глазом, и синапсы депривированного глаза ослабляются. Каков механизм задействован в этой форме синаптической пластичности?

В принципе, слабые совпадения могут сигнализироваться более низкими уровнями активности НМДА-рецепторов и меньшим поступлением Ca^{2+}. На самом деле эксперименты предполагают, что более низкий уровень поступления Ca^{2+} в этих условиях вызывает противоположную форму синаптической пластичности, **долговременную депрессию (LTD)**, в результате которой снижается эффективность активных синапсов. Одним из следствий индукции LTD является потеря синапсами АМПК-рецепторов, а одним из долговременных следствий LTD — устранение синапса. Напомним, что в нервно-мышечном соединении потеря постсинаптических рецепторов также стимулирует физическую ретракцию предсинаптического аксона.

Исследования зрительной коры крыс и мышей подтвердили, что АМПК-рецепторы исчезают с поверхности зрительных корковых нейро-

нов во время монокулярной депривации. Такое изменение — потеря зрительной реактивности — требует остаточной активности в депривированной сетчатке и активации корковых НМДА-рецепторов. Кроме того, избирательное ингибирование зависимого от НМДА-рецепторов встраивания АМПК-рецепторов, предотвращает сдвиг глазодоминантности после монокулярной депривации. Таким образом, можно реконструировать, по крайней мере в общих чертах то, что происходит, когда у животного вызывают монокулярную депривацию путем закрытия одного глаза (рис. 23.30). Закрытие глаза препятствует правильному формированию изображения на сетчатке, следовательно, оно заменяет хорошо скоррелированную активность ганглионарных клеток сетчатки на менее скоррелированную активность, которую можно рассматривать как фоновую или шумовую. Эта предсинаптическая активность нейронов зрительной коры редко коррелирует с сильной постсинаптической реакций и поэтому слабо активирует НМДА-рецепторы. Небольшое прохождение Ca^{2+} через НМДА-рецепторы инициирует каскад молекулярных событий, которые приводят к удалению АМПК-рецепторов из синапса, лишенного зрительной информации. С меньшим количеством АМПК-рецепторов эти синапсы утрачивают влияние на реакции корковых нейронов.

Как предсинаптические и постсинаптические корреляции используются для уточнения синаптических соединений в зрительной системе? Данные, собранные в настоящее время, указывают на то, что поддержание некоторых связей, сформированных в процессе развития, зависит от их способности вызывать реакции, опосредованные НМДА-рецептором, превышающие некоторый пороговый уровень. Неспособность достичь этого порога приводит к прерыванию связи. Оба процесса зависят от активности, возникающей в сетчатке, активации НМДА-рецепторов и проникновения Ca^{2+} в постсинаптическую клетку.

ПОЧЕМУ ЗАКАНЧИВАЮТСЯ КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ

Хотя пластичность зрительных связей сохраняется во взрослом мозге, диапазон, в котором происходит эта пластичность, с возрастом сужается. На ранних стадиях развития возможна большая реорганизация аксональных отростков, в то время как у взрослых особей пластичность оказывается ограниченной локальными изменениями эффективности синапсов. Кроме того, стимул, необходимый для вызова изменений, по мере созревания мозга также становится более ограниченным. Очевидным примером является тот факт, что простое закрытие одного глаза в младенчестве вызывает глубокие изменения в бинокулярных связях поверхностных слоев,

но в подростковом возрасте этот тип опыта обычно не вызывает продолжительных изменений в кортикальных цепях.

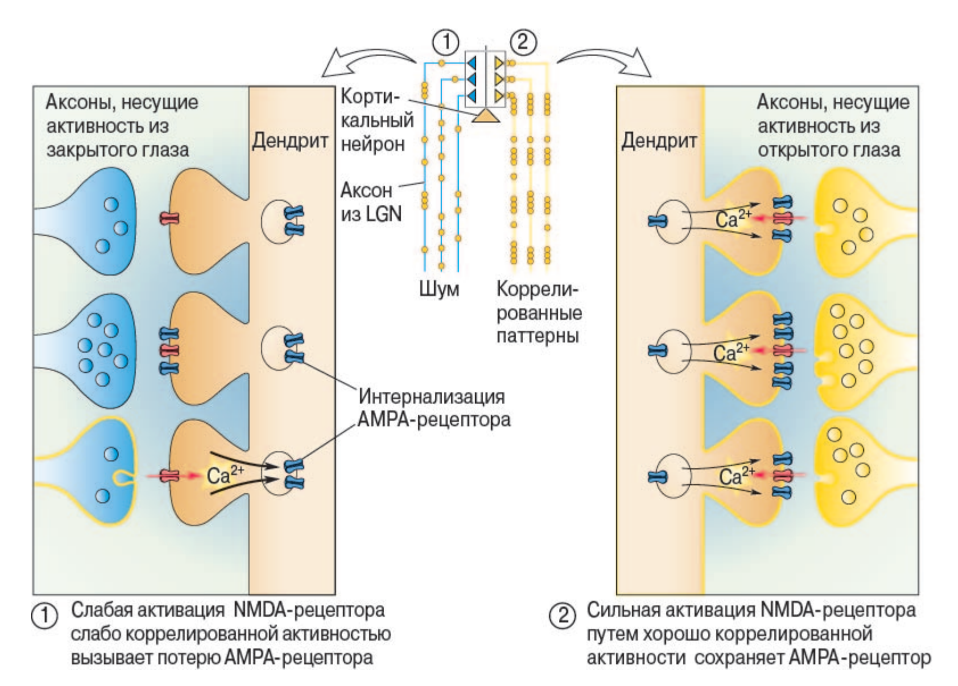


***Рис. 23.30.* Как кратковременная монокулярная депривация приводит к снижению зрительной реактивности.** Закрытие одного глаза заменяет хорошо скоррелированные предсинаптические потенциалы действия (обозначенные желтыми точками) менее скоррелированным "шумом". В зрительной коре, показанной здесь, шум слабо активирует НМДА-рецепторы, а возникающее вследствие этого слабое поступление Ca^{2+} вызывает интернализацию АМПК-рецепторов (левое увеличение). С другой стороны, хорошо скоординированная активность сильно деполяризует постсинаптические нейроны и вызывает значительное повышение Ca^{2+}, что стимулирует доставку АМПК-рецептора в синапс (правое увеличение)

Почему критические периоды заканчиваются? Вот три последние гипотезы.

1. *Пластичность снижается, когда прекращается рост аксонов.* Мы видели, что существует период в несколько недель, когда отростки из ЛКЯ могут сообщаться и распространяться в IV слое под влиянием визуального опыта. Таким образом, фактором, который ограничивает критический период в IV слое, может быть потеря способности к изменению длины аксона, что, в свою очередь, может быть связано с изменениями внеклеточного матрикса или миелинизацией аксонов олигодендроглий.

2. *Пластичность снижается, когда созревает синаптическая передача.* Конец критического периода может отражать изменения в элементарных механизмах синаптической пластичности. Данные свидетельствуют о том, что рецепторы глутамата изменяются на протяжении постнатального развития. Например, было показано, что активация метаботропных глутаматных рецепторов стимулирует очень разнообразные постсинаптические реакции в полосатой коре в критический период, когда бинокулярные соединения наиболее подвержены монокулярной депривации. Кроме того, на протяжении критического периода меняются молекулярный состав и свойства НМДА-рецепторов. Соответственно, свойства LTP и LTD меняются с возрастом, а в некоторых синапсах они, похоже, вовсе исчезают.
3. *Пластичность снижается, когда затрудняется корковая активация.* По мере развития определенные виды активности могут отфильтровываться в череде синаптических реле до той степени, когда они больше не активируют НМДА-рецепторы или другие элементарные механизмы, необходимые для запуска пластичности. Как упоминалось ранее, АХ и НА облегчают синаптическую пластичность в поверхностных слоях коры, возможно, просто за счет усиления полисинаптической внутрикорковой передачи. Снижение эффективности этих нейромедиаторов или изменение условий, при которых они высвобождаются, могут способствовать снижению пластичности. На самом деле имеются данные, свидетельствующие о том, что добавление НА в кору взрослого человека может до некоторой степени восстановить ее способность к модифицированию.

Данные также указывают на то, что внутренние ингибиторные цепи поздно созревают в полосатой коре. Следовательно, паттерны активности, которые могли получить доступ к изменяемым синапсам в поверхностных слоях в начале постнатального развития, у взрослых могут тормозиться. В соответствии с идеей о том, что торможение регулирует продолжительность критического периода, последние исследования на мышах показали, что генетические манипуляции, ускоряющие созревание ГАМКергического торможения в зрительной коре, также сокращают продолжительность критического периода пластичности глазодоминантности. И наоборот, манипуляции, которые замедляют развитие торможения, могут продлевать критический период.

Важно знать, почему критические периоды заканчиваются. Синаптическая модификация и образование новых цепей обеспечивают возможность некоторого восстановления функции ЦНС после повреждения. Однако во взрослом мозге такое восстановление, к сожалению, ограничено.

С другой стороны, восстановление функции после повреждения мозга может быть почти полным в незрелой нервной системе, когда синаптическая реорганизация широко представлена. Таким образом, понимание того, как пластичность регулируется в период нормального развития, может помочь найти способы ее восстановления после повреждений в дальнейшей жизни.

РЕЗЮМЕ

Мы увидели, что генерирование нейронных схем в ходе развития мозга происходит главным образом до рождения и руководствуется межклеточными связями путем физического контакта и растворимых химических сигналов. Тем не менее в то время как большинство "проводов" находят свое место еще до рождения, окончательное уточнение синаптических связей, особенно в коре, происходит в период младенчества и подвержено влиянию сенсорной среды. Хотя мы сфокусировались на зрительной системе, другие сенсорные и моторные системы также легко модифицируются окружающей средой в критические периоды раннего детства. Таким образом, наш мозг является продуктом не только наших генов, но также мира, в котором мы растем.

Конец критических периодов развития не означает конец зависящей от опыта синаптической пластичности в мозге. На самом деле среда должна изменять мозг на протяжении всей жизни, иначе не было бы никаких оснований для формирования памяти. В следующих двух главах мы рассмотрим нейробиологию обучения и памяти. Мы увидим, что механизмы синаптической пластичности, предложенные для обучения, имеют сходство с теми, которые, как считается, играют роль в синаптической реорганизации в процессе развития.



Ключевые термины

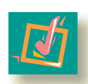
Нейрогенез
радиальная глиальная клетка
субпластинка
клетка – предшественник нейрона
кортикальная пластинка

Зарождение связей
конус роста
внеклеточный матрикс
фасцикуляция
молекула клеточной адгезии (МКА)
хемоаттрактант
нетрин
хеморепеллент
гипотеза химической афинности
эфрин

Устранение клеток и синапсов
трофический фактор
фактор роста нервов (NGF)
нейротрофин
апоптоз

Реорганизация синапсов в зависимости от активности
синапс Хебба
Хеббовская модификация
монокулярная депривация
критический период
сдвиг глазодоминантности
бинокулярная конкуренция
косоглазие

Элементарные механизмы синаптической пластичности коры мозга
долговременная потенциация (LTP)
долговременная депрессия (LTD)



Обзорные вопросы

1. Что мы имеем в виду, говоря, что кора развивается “изнутри наружу”?
2. Опишите три фазы формирования пути. В какой фазе (или фазах) свою роль играет активность нейронов?
3. Назовите три способа, которыми, как считается, Ca^{2+} влияет на процессы образования и реорганизации синапсов?
4. Что общего между устранением полинейрональной иннервации мышечного волокна и сегрегацией ретинальных терминалей в ЛКЯ? Чем эти процессы отличаются?
5. Не так давно, когда ребенок рождался с косоглазием, дефект, как правило, исправляли только после достижения им подросткового возраста. Сегодня хирургическая коррекция всегда делается в раннем детстве. Почему? Как косоглазие влияет на связи в мозге и как это влияет на зрение?
6. Дети способны выучить несколько языков без явных усилий, в то время как большинство взрослых овладевает вторым языком с большим трудом. Объясните это, используя ваши знания о развитии мозга.
7. Нейроны, которые посылают несинхронные сигналы, теряют связь друг с другом. Как это происходит?

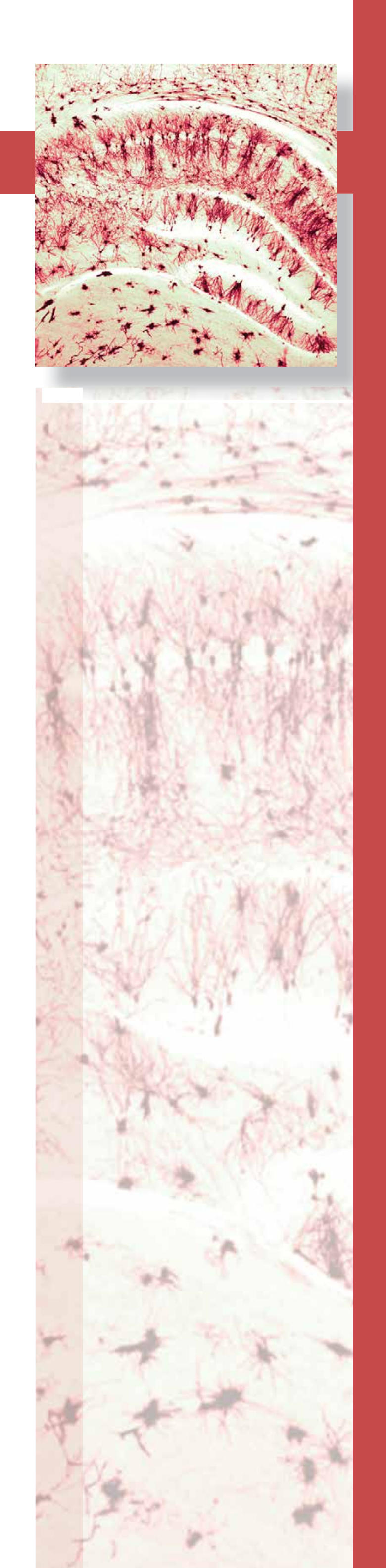


Дополнительная литература

1. Cooke S.F., Bear M.F. 2014. How the mechanisms of long-term synaptic potentiation and depression serve experience-dependent plasticity in primary visual cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London.* Series B, Biological sciences 369, 20130284.
2. Dehay C., Kennedy H. 2007. Cell-cycle control and cortical development. *Nature Reviews Neuroscience* 8(6): 438–450.
3. Goda Y., Davis G.W. 2003. Mechanisms of synapse assembly and disassembly. *Neuron* 40: 243–264.
4. Katz L.C., Crowley J.C. 2002. Development of cortical circuits: lessons from ocular dominance columns. *Nature Reviews Neuroscience* 3(1): 34–42.
5. McLaughlin T., O'Leary D.D.M. 2005. Molecular gradients and development of retinotopic maps. *Annual Reviews of Neuroscience* 28: 327–355.
6. Price D.J., Jarman A.P., Mason J.O., Kind P.C. 2011. *Building Brains: An Introduction to Neural Development.* Boston: Wiley-Blackwell.
7. Wiesel T. 1982. Postnatal development of the visual cortex and the influence of the environment. *Nature* 299: 583–592.

ГЛАВА 24

Системы памяти



В этой главе…

ВВЕДЕНИЕ

В мозге есть многочисленные системы для осуществления функций, связанных с ощущениями, действиями и эмоциями, и каждая система содержит миллиарды нейронов с огромным количеством взаимосвязей. В главе 23 мы рассмотрели механизмы, регулирующие создание этих систем в ходе развития мозга. Но, каким бы впечатляющим и организованным не было внутриутробное развитие, никто не спутает новорожденного ребенка с нобелевским лауреатом. Большая часть различий между ними сводится к тому, сколько они выучили и запомнили. С момента, когда мы делаем первый вздох, а возможно, и ранее, воздействующие на нас сенсорные стимулы меняют наш мозг и влияют на поведение. Мы познаем огромное количество информации, часть из которой более простая (например, что снег холодный), а часть – более абстрактная (например, что равнобедренный треугольник имеет две стороны равной длины). Часть выученной нами информации – легко излагаемые факты, в то время как другая, например вождение автомобиля или игра в футбол, связана с укоренившимися двигательными паттернами. Мы увидим, что поражения в мозге по-разному влияют на запоминание разного рода информации, свидетельствуя о наличии более чем одной системы памяти.

Существует тесная связь между тем, что мы называем зависимым от опыта развитием мозга, описанным в главе 23, и тем, что мы называем обучением, рассматриваемым здесь. Визуальный опыт в период младенчества необходим для нормального развития зрительной коры, он также позволяет нам распознавать образ материнского лица. Возможно, визуальное развитие и обучение содержат сходные механизмы, но происходят в разное время и в разных зонах коры. С этой точки зрения обучение и запоминание представляют собой адаптацию мозговых схем к окружающей среде на протяжении всей жизни. Они позволяют нам реагировать должным образом на ситуации, которые мы переживали ранее.

В этой главе мы рассмотрим анатомию памяти – разные части мозга, участвующие в хранении определенных типов информации. Затем в главе 25 сфокусируем основное внимание на элементарных молекулярных механизмах, которые хранят информацию в мозге.

ТИПЫ ПАМЯТИ И АМНЕЗИЯ

Обучение – это приобретение новых знаний или навыков. **Память** – это сохранение изученной информации. Мы учимся и запоминаем много разной информации, и важно понимать, что эта разная информация не должна обрабатываться и храниться на одном и том же нейронном

жестком диске. Не существует единой структуры мозга или клеточного механизма, отвечающего за все обучение. Кроме того, способ, которым хранится информация определенного типа, со временем может изменяться.

Декларативная и недекларативная память

Психологи широко изучили обучение и память и выделили их разные типы. Для наших целей важно разделять декларативную и недекларативную память.

В течение нашей жизни мы узнаем много фактов (например, что столица Таиланда – Бангкок, что Дарт Вейдер – отец Люка Скайуокера). Мы также храним воспоминания о жизненных событиях (например, "Вчерашний экзамен по нейронаукам был забавным!" или "Когда мне было пять лет, я ходил купаться со своим щенком по имени Аксон"). Память о фактах и событиях называется **декларативной памятью** (рис. 24.1). Декларативная память, которую мы будем исследовать ниже, делится на *эпизодическую память* об автобиографическом жизненном опыте и *семантическую память* о фактах.



Рис. 24.1. **Типы декларативной и недекларативной памяти.** Структуры мозга, предположительно участвующие в каждом из типов памяти. (Обратите внимание, что это не полное представление всех типов памяти)

Декларативная память – это то, что обычно люди понимают под повседневным использованием слова "память", но на самом деле мы помним и многое другое. Это – **недекларативая память,** которая делится на несколько категорий. Вид, который больше всего нас здесь интересует, является **процедурной памятью,** или памятью о навыках, привычках и поведении.

Мы учимся играть на пианино, бросать фрисби или завязывать шнурки на туфлях, и это хранится где-то в нашем мозгу.

Как правило, декларативная память доступна для осознанных воспоминаний, тогда как задачи, которым мы обучились, а также рефлексы и эмоциональные ассоциации, которые мы сформировали, работают плавно и без сознательного воспоминания. Как гласит старая поговорка, однажды обучившись езде на велосипеде, вы уже никогда не разучитесь. Вы можете точно не вспомнить день, когда сами впервые сели за руль двухколесного велосипеда (декларативная часть памяти), но ваш мозг помнит, что делать, когда вы уже крутите педали (процедурная часть памяти). Недекларативную память также часто называют *имплицитной памятью*, потому что она является результатом непосредственного опыта, а декларативную память часто называют *эксплицитной памятью*, потому что она является результатом более сознательных усилий.

Еще одно отличие заключается в том, что декларативные воспоминания обычно легко формируются и легко забываются. Напротив, формирование недекларативных воспоминаний обычно требует повторений и практики в течение более длительного периода времени, но эти воспоминания с меньшей вероятностью будут забыты. Представьте себе разницу между запоминанием имен людей, которых вы встретили на вечеринке (декларативная память), и умением кататься на лыжах (недекларативная память). Поскольку не существует четкого ограничения количества декларативных воспоминаний, которые мозг способен хранить, среди людей существует широкое разнообразие в легкости и скорости получения новой информации. Исследование людей с необыкновенно хорошей памятью говорит о том, что лимит на хранение декларативной информации удивительно высок (врезка 24.1).

Типы процедурной памяти

Тип недекларативной памяти, на котором мы сейчас сосредоточимся, является процедурной памятью, которая включает в себя обучение моторной реакции (процедуры) в ответ на сенсорный сигнал. Формирование процедурных воспоминаний происходит путем двух категорий обучения: неассоциативного и ассоциативного.

Неассоциативное обучение

Неассоциативное обучение описывает изменение в поведенческой реакции, которая происходит со временем в ответ на один вид стимула. Существуют два его типа: привыкание и сенсибилизация.

Предположим, вы живете в доме с одним телефоном. Когда телефон звонит, вы бежите, чтобы ответить на него, но каждый раз звонят кому-то



Врезка 24.1. Это интересно

Экстраординарная память

Некоторые люди обладают удивительной способностью к запоминанию, и эти случаи говорят о том, что в целом объем человеческой памяти может быть невероятно большим. Например, британский художник Стивен Уилтшир по памяти рисует огромные городские пейзажи; его самый трудоемкий проект — точный 10-метровый вид Токио, который он рисовал в течение семи дней после 30-минутного полета над городом на вертолете. В редких случаях гипертимезии, также известной как превосходная автобиографическая память, люди четко помнят почти каждый день своей жизни. Американская актриса Мэрилу Хеннер обладает такой способностью.

Один из старейших и лучше всего задокументированных случаев экстраординарной памяти был описан русским психологом А.Р. Лурией. В 1920-х гг. человек по имени Соломон Шерешевский приехал для встречи с психологом, после чего началось 30-летнее изучение необычайной памяти человека, которого Лурия называет просто С. Увлекательное описание этого исследования можно найти в книге *Маленькая книжка о большой памяти (Ум мнемониста)*. Вначале Лурия изучал С., давая ему обычные тесты, например на запоминание списка слов, чисел или бессмысленных слогов. Лурия читал список один раз, а затем просил С. его повторить. К своему удивлению, Лурия не мог придумать тест, который С. не мог бы пройти. Даже прочитав список из 70 слов, С. мог повторить его с начала до конца, в обратном порядке и в любой другой последовательности. За многие годы совместной работы Лурия так и не смог обнаружить ограничений памяти С. В тестах на хранение памяти С. демонстрировал, что помнит списки, которые видел еще 15 лет назад!

Как он это делал? С. описал несколько факторов, которые, возможно, способствовали его огромной памяти. Одним из них была его необычная сенсорная реакция на стимулы: он хранил яркие образы предметов, которые видел. Когда ему показали таблицу из 50 чисел, он утверждал, что позже может легко прочитать цифры в один ряд или по диагонали, потому что просто воспроизвел визуальный образ всей таблицы. Интересно, когда он иногда ошибался, вспоминая написанные на доске числа таблицы, они оказывались, скорее, ошибками "чтения", а не ошибками памяти. Например, если почерк был небрежным, он мог принять 3 за 8 или 4 за 9. Это было так, словно он снова видел доску и цифры, когда вспоминал информацию.

Еще одним интересным аспектом сенсорной реакции С. на стимулы была мощная форма синестезии. *Синестезия* — это явление, при котором сенсорные стимулы вызывают ощущения, обычно связанные со стимуляцией другого органа чувств или другим стимулом для того же органа чувств. Например, когда С. слышал звук, в дополнение к услышанному он мог видеть разноцветные вспышки света и, похоже, ощущать определенный вкус во рту. Такая многонаправленная реакция на сенсорный сигнал, вероятно, побуждала мозг формировать особенно сильные следы в памяти.

Узнав, что его память столь необычна, С. оставил работу репортера и стал профессиональным сценическим исполнителем — мнемонистом. Чтобы запомнить

огромные списки цифр или столбцы слов, предлагаемые зрителями, которые пытались его запутать, он дополнил свои стойкие сенсорные реакции на стимулы и синестезию "уловками" памяти. Чтобы запомнить длинный список предметов, он использовал тот факт, что каждый предмет вызывает какой-то зрительный образ. Когда список читался или записывался, С. воображал себя идущим по родному городу; когда назывался определенный предмет, он помещал вызванный им образ где-нибудь на пути своего маршрута: образ, вызванный предметом 1, — в почтовый ящик, образ, вызванный предметом 2, — за куст и т.д. Чтобы позже вспомнить предметы, он проходил тем же маршрутом и собирал воображаемые образы, разложенные по дороге. Хотя у нас вряд ли имеются такие способности к синестезии, как у С., эта старинная техника образования ассоциаций со знакомыми предметами — то, что можем использовать все мы.

Но не все, касающееся памяти С., было преимуществом. Хотя сложные ощущения, вызванные стимулами, помогали ему запоминать списки цифр и слов, они мешали ему интегрировать и запоминать более сложные вещи. У С. были проблемы с распознаванием лиц, потому что каждый раз, когда менялось выражение лица, он также мог "видеть" меняющиеся паттерны света и тени, которые сбивали его с толку. Он также плохо следил за историей, которую ему читали. Вместо того чтобы игнорировать точные значения слов и сосредоточиться на важных идеях, С. был перегружен всплеском сенсорных переживаний. Вообразите, насколько человек может быть подавлен непрерывной бомбардировкой визуальными образами, вызванными каждым словом, вдобавок к звукам и образам, вызванным тоном голоса человека, читающего историю.

С. также страдал от неспособности забывать. Это стало особой проблемой, когда он выступал в качестве профессионального мнемониста, и его просили запомнить слова, написанные на доске. Он видел то, что там было написано во многих других случаях. Хотя он пробовал разные уловки, пытаясь забыть старую информацию, например воображаемое стирание доски, ничего не получалось. Только усиливая свое внимание и активно приказывая себе стереть информацию, он заставлял себя забывать.

В случае с С. это напоминало усилия, используемые большинством из нас для запоминания, и легкость, с которой мы забываем, но только наоборот. Нам не ведома нейронная основа превосходной памяти С. Возможно, ему не хватало сегрегации между ощущениями в разных сенсорных системах, которой обладает большинство из нас. Это могло способствовать чрезвычайно сильному мультимодальному кодированию воспоминаний. Возможно, его синапсы были более податливыми, чем в норме. К сожалению, мы никогда этого не узнаем.

другому. Со временем вы перестаете реагировать на звонок телефона и в итоге даже не замечаете его. Такой тип обучения, **привыкание**, учит игнорировать стимул, который не имеет смысла (рис. 24.2, *а*). Вы привыкаете ко многим стимулам. Возможно, когда вы читаете это предложение, мимо вас проезжают легковые и грузовые автомобили, лает собака, а ваш сосед по комнате играет в сотый раз одну ту же мелодию – и все это проходит мимо вашего внимания. Вы привыкли к этим стимулам.

Теперь представьте себе, что вы идете ночью по тротуару хорошо освещенной городской улицы и происходит внезапное отключение света. Вы слышите позади себя шаги, и, хотя это обычно не побеспокоило бы вас, теперь вы почти выпрыгиваете вон из кожи от страха. Появляются автомобильные фары, и вы реагируете уходом в сторону, подальше от улицы. Сильный сенсорный стимул (отключение света) вызвал **сенсибилизацию**, форму обучения, которая усиливает вашу реакцию на все стимулы, даже те, которые ранее вызывали слабую реакцию или совсем никакой (рис. 24.2, *б*).

Ассоциативное обучение

При **ассоциативном обучении** поведение изменяется путем формирования ассоциаций между событиями, в отличие от изменения реакции на одиночный стимул при неассоциативном обучении. Обычно выделяют два типа ассоциативного обучения: классическое и инструментальное обучение (или обусловливание).

Классическое обучение было обнаружено и описано у собак известным русским физиологом И.П. Павловым на рубеже XIX века. Классическое обучение предполагает связывание стимула, который вызывает измеримую реакцию, с другим стимулом, который обычно не вызывает такой реакции. Первый тип стимула, тот, который обычно вызывает реакцию, называется *безусловным стимулом* (БС), потому что не требует обучения (обусловливания) для того, чтобы вызвать реакцию. В павловском эксперименте в качестве БС выступал вид куска мяса, а реакцией собаки было слюноотделение. Второй тип стимула, тот, который обычно не вызывает такую же реакцию, называется *условным стимулом* (УС), потому что требует обучения (обусловливания), прежде чем вызовет эту реакцию. В экспериментах Павлова УС выступал звуковой стимул, такой как звук колокольчика. Обучение заключалось в многократном *сопряжении* демонстрации мяса со звуком колокольчика (рис. 24.3, *а*). После многих таких сопряжений мясо не показывали, а слюноотделение у животного происходило в ответ на один лишь звук.

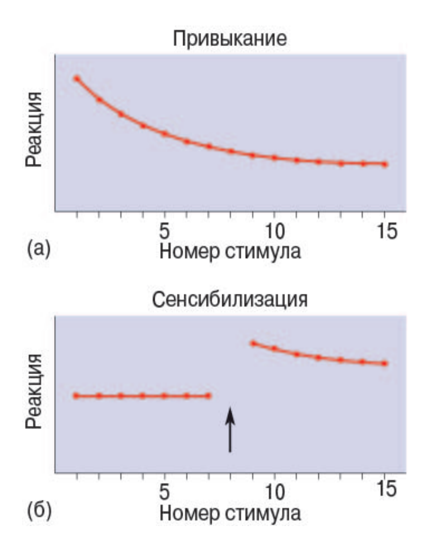


Рис. 24.2. **Типы неассоциативного обучения.** (а) При привыкании повторное представление того же стимула вызывает более слабую реакцию. (б) При сенсибилизации сильный стимул (стрелка) приводит к усиленной реакции на все последующие стимулы

Собака усвоила связь между звуком (УС) и видом мяса (БС) (рис. 24.3, *б*). Выученная реакция на обусловленный стимул называется *условной реакцией* (УР).

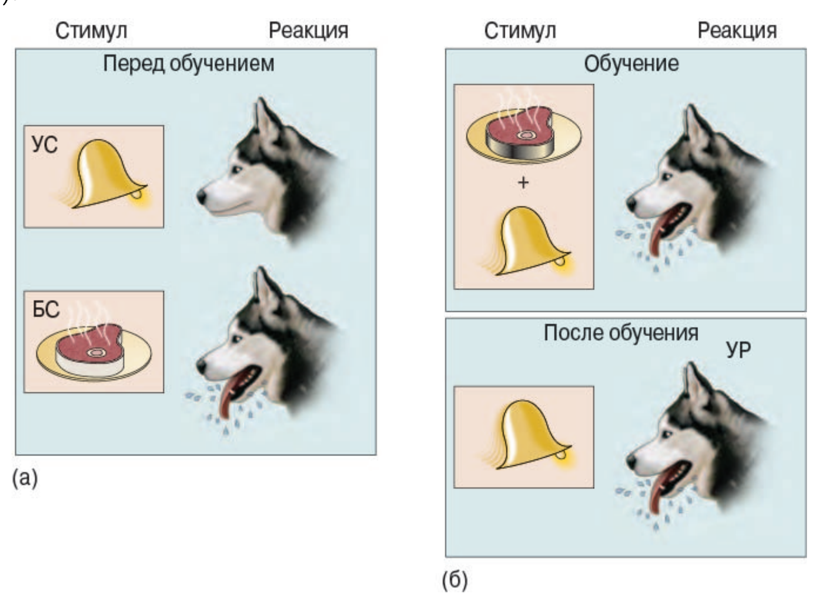


Рис. 24.3. **Классическое обучение.** (а) Перед обучением звук колокольчика (условный стимул — УС) не вызывает реакции, что является полной противоположностью реакции, вызванной видом куска мяса (безусловный стимул — БС). (б) Обучение заключается в сопряжении звука колокольчика с видом мяса. Собака учится ассоциировать звук колокольчика с видом мяса и после обучения выделяет слюну, даже когда колокольчик звонит без демонстрации мяса

Инструментальное обучение было открыто и изучено в Колумбийском университете психологом Эдвардом Торндайком в начале прошлого века. При инструментальном обучении субъект учится ассоциировать реакцию, двигательное действие, со значимым стимулом, обычно с едой в качестве награды. Например, рассмотрим, что происходит, когда голодную крысу помещают в ящик с рычагом, регулирующим подачу еды. В ходе изучения коробки крыса нажимает на рычаг и появляется кусок пищи. После того как эта счастливая случайность происходит еще несколько раз, крыса узнает, что нажатие на рычаг приводит к пищевому вознаграждению. Затем крыса будет нажимать на рычаг (и есть еду), пока не станет сытой. Как и при классическом обучении, во время инструментального обучения усваиваются прогнозирующие взаимосвязи. В классическом обучении субъект узнает, что один стимул (УС) предшествует другому стимулу (БС). В инструментальном обучении субъект сам узнает, что определенное поведение свя-

зано с определенными последствиями. Поскольку мотивация играет столь важную роль в инструментальном обучении (в конце концов, только голодная крыса будет нажимать рычаг для получения пищевой награды), лежащие в ее основе нейронные цепи являются значительно более сложными, чем те, которые задействованы в простом классическом обучении.

Типы декларативной памяти

Из повседневного опыта мы знаем, что одни воспоминания длятся дольше других. **Долговременные воспоминания** – это те, которые вы можете вспомнить спустя дни, месяцы или годы после их первоначального сохранения. Информация, составляющая эту долговременную память, конечно же, представляет собой лишь часть того, что мы переживаем ежедневно. Б*о*льшая часть информации удерживается мозгом лишь временно, в течение нескольких часов. Эти **кратковременные воспоминания** имеют общее свойство – они подвержены распаду. Например, кратковременная память может быть стерта травмой головы или электросудорожной терапией (ЭСТ), используемой для лечения психических расстройств. Но та же травма и ЭСТ не влияют на долговременные воспоминания, созданные давно (например, детские воспоминания). Эти наблюдения привели ученых к мысли, что факты и события хранятся в кратковременной памяти, а небольшая их часть преобразуется в долговременную память в ходе процесса, называемого **консолидацией памяти** (рис. 24.4).

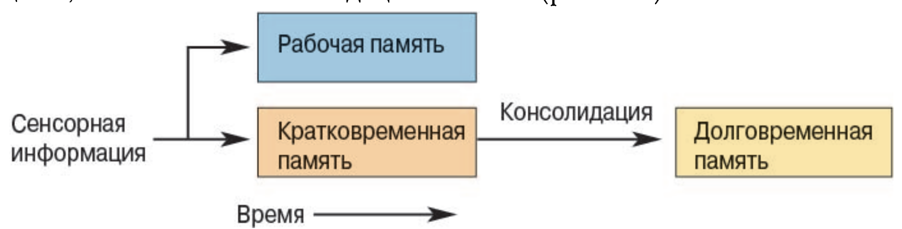


Рис. 24.4. **Консолидация памяти.** Сенсорная информация может быть временно сохранена в кратковременной памяти, которая подвержена распаду. Стабильные долговременные воспоминания формируются путем консолидации. Другой тип памяти, рабочая память, используется для удержания информации "в уме"

Иная, совершенно отличная форма временного хранения, продолжающаяся порядка нескольких секунд, называется **рабочей памятью.** В отличие от кратковременной памяти, о которой мы говорили выше, рабочая память резко ограничена по объему и требует повторения. Часто говорят, что рабочая память – это информация, удерживаемая "в уме". Когда кто-то говорит вам свой номер телефона, вы можете сохранить его в течение ограниченного отрезка времени, повторяя номер про себя. Сохранение памяти путем повторения является отличительной чертой рабочей памя-

ти. Если номер является слишком длинным (например, номер телефона иностранного государства с дополнительными цифрами), у вас вообще могут быть проблемы с запоминанием номера. Со временем номер может быть консолидирован в долговременную память. Рабочая память обычно изучается путем измерения *цифрового диапазона* человека – максимального количества случайных цифр, которое человек может повторить после прослушивания зачитанного списка. Нормальный цифровой диапазон – это семь плюс-минус две цифры. Рабочая память отличается от кратковременной памяти своим весьма ограниченным объемом, необходимостью повторения и очень короткой продолжительностью.

Что интересно, существуют описания людей с повреждениями коры, которые обладают нормальной памятью для информации, поступающей из одной сенсорной системы (например, они могут запомнить то же количество зрительно воспринимаемых цифр, что и другие люди), но имеют глубокие нарушения при запоминании информации, поступающей из другой сенсорной системы (например, они не могут запомнить более одной услышанной ими цифры). Эти разные цифровые диапазоны в разных модальностях соответствуют представлению о множестве зон временного хранения в мозге.

Амнезия

Как все мы знаем, в повседневной жизни забывание происходит почти так же часто, как и обучение. Гораздо реже определенные заболевания и повреждения головного мозга вызывают серьезные потери памяти и/или способности к обучению, называемые **амнезией**. Сотрясение мозга, хронический алкоголизм, энцефалит, опухоль головного мозга и инсульт – все это может разрушить память. Вы, наверное, видели фильмы или телевизионные шоу, в которых человек переживает какую-то травму и просыпается на следующий день, не зная, кто он или она, и не помня прошлого. Такого рода полная амнезия прошлых событий и информации на самом деле крайне редка. Чаще всего травма вызывает ограниченную амнезию наряду с другими, не связанными с памятью, нарушениями. Если амнезия не сопровождается каким-либо другим когнитивным дефицитом, ее называют *диссоциативной амнезией* (т.е. проблемами памяти, не связанными с какими-то другими проблемами). Мы сосредоточимся на случаях диссоциативной амнезии, потому что между нарушениями памяти и черепно-мозговыми травмами можно провести четкую связь.

После травмы головного мозга могут возникнуть два разных типа потери памяти: ретроградная и антероградная амнезия (рис. 24.5). **Ретроградная амнезия** характеризуется потерей памяти на события, предшествующие травме; вы забываете то, что уже знали. В тяжелых случаях может

возникнуть полная потеря всей декларативной информации, полученной до травмы. Чаще ретроградная амнезия следует паттерну, в котором события нескольких месяцев или лет, предшествующих травме, забываются, но усиливается память, касающаяся старых воспоминаний. Постепенная потеря старых воспоминаний с возрастом, по-видимому, отражает меняющуюся природу хранения памяти — тема, которую мы исследуем в главе 25. **Антероградная амнезия** представляет собой неспособность формировать новые воспоминания после травмы головного мозга. Если антероградная амнезия имеет тяжелую форму, человек может проявлять полную неспособность к обучению и запоминанию чего-либо нового. В более легких случаях обучение может быть замедленным и требовать больше повторений, чем обычно. В клинических случаях часто происходит смесь ретроградной и антероградной форм амнезии разной степени тяжести.

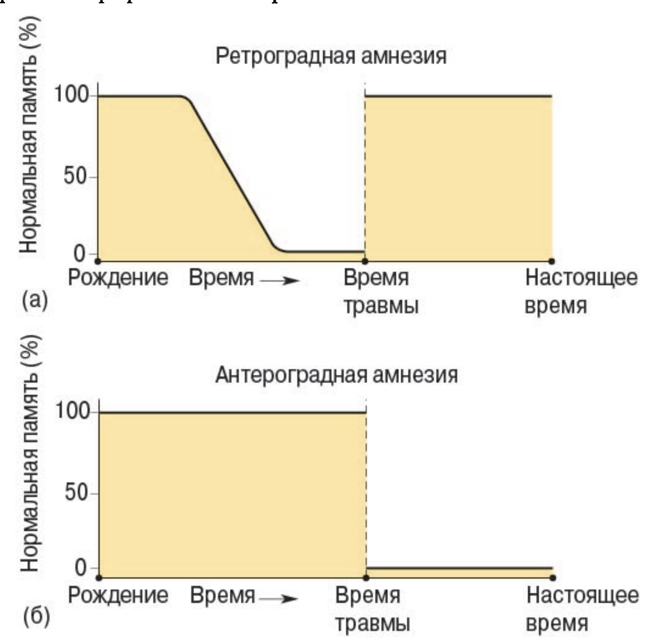


Рис. 24.5. **Амнезия, вызванная травмой головного мозга.** (а) При ретроградной амнезии забываются события, произошедшие в определенный отрезок времени, предшествующий травме, но воспоминания о далеком прошлом и периоде после травмы остаются нетронутыми. (б) При антероградной амнезии события, предшествующие травме, могут оставаться нетронутыми, но отсутствуют воспоминания о периоде после травмы

Прояснить это поможет следующий пример. Предположим, вы проходили мимо общежития вашей подруги. В порыве восторга по поводу окончания семестра ваша подруга выбросила из окна свои книги, и они упали

вам на голову. Если эта травма станет причиной ретроградной амнезии, вы не сможете вспомнить, как накануне сдали последний экзамен, или в более серьезном случае, как прошли любой из курсов за этот год. Если у вас будет антероградная амнезия, вы можете вспомнить, как сдавали экзамены до инцидента, но, когда будете заканчивать колледж, возможно, не вспомните машину скорой помощи, доставившую вас в больницу, бесконечные извинения вашей подруги или даже лето, которое провели, восстанавливаясь после первого года обучения.

Форма амнезии, занимающая гораздо более короткий период времени, называется *транзиторной глобальной амнезией*. Это внезапно начавшаяся антероградная амнезия, длящаяся всего несколько минут или дней, часто сопровождаемая ретроградной амнезией на последние события, предшествовавшие приступу. Во время приступа человек может казаться дезориентированным и неоднократно задавать одни и те же вопросы, но находиться в сознании, а размер его рабочей памяти, например цифровой диапазон, остаются в норме. Спустя несколько часов приступ обычно проходит, а человек остается с постоянным пробелом в памяти.

Транзиторная глобальная амнезия может быть пугающей как для человека, переживающего ее, так и для того, кто это наблюдает. Хотя ее причина точно не установлена, ею предположительно может быть кратковременная ишемия головного мозга, при которой временно уменьшается его кровообращение, а также сотрясение мозга в результате таких травм, как автомобильная авария или сильный удар в голову во время футбольного матча. Сообщалось о транзиторной глобальной амнезии, вызванной судорогами, физическим напряжением, наркотиками, холодным душем и даже сексом, предположительно потому, что все они влияют на мозговой кровоток. Многие случаи были связаны с использованием противодиарейного препарата клиохинола (который был снят с производства). Хотя мы не знаем точно, что вызывает транзиторную глобальную амнезию, она может быть следствием временного нарушения кровотока в структурах, важных для обучения и памяти. Другие формы временной амнезии могут быть вызваны болезнями, травмой мозга и токсинами из окружающей среды.

РАБОЧАЯ ПАМЯТЬ

Наш мозг получает все виды информации через наши сенсорные системы, но, как обсуждалось в главе 21, мы обращаем внимание только на ее часть. Для удовлетворения насущных поведенческих потребностей часть этой сенсорной информации “удерживается в мозгу” рабочей памятью, например номер телефона, который мы должны запомнить, чтобы позвонить. В отличие от долговременной памяти, рабочая память имеет очень

малый объем, как при цифровом диапазоне, упомянутом ранее. Однако в определении количественных показателей объема рабочей памяти есть свои тонкости. Например, память способна удержать больше слов, если они представлены короткими общеупотребимыми словами. Кроме того, рабочая память может удержать больше слов и цифр, если их разбить на значимые группы (например, двенадцатизначный номер легко запомнить, если разбить его на три года, например, 1945, 1969, 2001). Рабочую память можно рассматривать как ограниченный ресурс, который можно использовать по-разному; количество и точность хранимой информации могут быть разными, на это влияет поведенческая значимость информации.

Удерживаемая в рабочей памяти информация может быть преобразована в долговременную память, но бо́льшая ее часть отбрасывается, когда она становится больше не нужной. Как может информация храниться в мозгу рабочей памятью достаточно долго, чтобы быть полезной? Исследования на животных и людях показали, что рабочая память — это способность не одной системы, а всего неокортекса, и локализована она в многочисленных местах в мозге. Чтобы проиллюстрировать это, мы рассмотрим пару примеров проявления рабочей памяти в лобной и теменной коре.

Префронтальная кора и рабочая память

Одним из наиболее явных анатомических отличий приматов (особенно человека) от других млекопитающих является то, что они имеют большую лобную долю. Ростральный край лобной доли, **префронтальная кора,** у них развит особенно хорошо (рис. 24.6). В отличие от сенсорных и двигательных зон коры, функция префронтальной коры понятна относительно слабо. Но поскольку она так сильно развита у людей, обычно считается, что префронтальная кора отвечает за характеристики, отличающие нас от других животных, например самосознание и способность к сложному планированию и решению проблем.

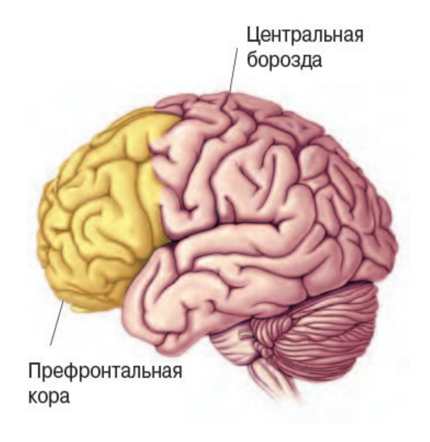


Рис. 24.6. **Префронтальная кора.** Область мозга, ростральная по отношению к центральной борозде, является лобной долей. Префронтальная кора — это передняя часть лобной доли, которая получает афференты из медиального дорсального ядра таламуса

Одни из первых свидетельств того, что лобная доля играет важную роль в обучении и памяти, были получены из

экспериментов, поставленных в 1930-е гг. с использованием *задачи с отсроченной реакцией.* Вначале обезьяне показывали пищу, помещенную в одно из одинаковых углублений на столе, закрытых крышками. За этим следовал период, в течение которого животное не могло видеть стол. Наконец, животному снова разрешали видеть стол и получить пищу в виде награды, если оно правильно выбирало углубление. Большие поражения префронтальной коры существенно снижали эффективность решения этой задачи с отсроченной реакцией, а также другие задачи, имеющие период задержки. Кроме того, обезьяны выполняли их все хуже, когда период задержки удлинялся. Из этих результатов следует, что префронтальная кора в норме задействована в хранении информации рабочей памятью.

Более поздние эксперименты позволяют предположить, что префронтальная кора участвует в рабочей памяти для решения проблем и планирования поведения. Одно из доказательств было получено из наблюдений за поведением людей с поражениями префронтальной коры. Напомним случай Финеаса Гейджа, который мы рассмотрели в главе 18. После получения серьезного повреждения лобной доли железным прутом, прошедшим сквозь его голову, Гейджу было трудно придерживаться одного курса поведения. Хотя он мог вести себя так, как требовали разные ситуации, он испытывал трудности с планированием и организацией эти действий, возможно, из-за повреждения лобной доли.

Висконсинский тест сортировки карт может продемонстрировать проблемы, связанные с повреждением префронтальной коры. Человека просят рассортировать колоду карт с разным количеством цветных геометрических фигур (рис. 24.7). Карты могут быть отсортированы по цвету, форме или количеству символов, но в начале теста испытуемому не говорят, каким принципом надо руководствоваться. Субъект начинает выкладывать карты в ряды, и ему говорят, когда он ошибается, из этого он узнает, какой принцип сортировки следует использовать. Затем после того, как десять карт были выбраны правильно, принцип сортировки меняется, и испытуемый начинает снова. Чтобы хорошо выполнить этот тест, человек должен использовать память о предыдущих картах и ошибках, чтобы планировать местоположение следующей карты. У людей с префронтальными поражениями возникают большие трудности с решением этой задачи, когда меняется принцип сортировки; они продолжают сортировать карты согласно правилу, которое больше не применимо. Вероятно, у них есть проблемы с рабочей памятью, ограничивающие их способность использовать недавно полученную информацию, чтобы изменять свое поведение.

Такой же характер нарушений наблюдается и при решении других задач. Например, человека с префронтальным поражением можно попросить показать путь в лабиринте, нарисованном на листке бумаги. Хотя па-

циент понимает задачу, он или она будут повторять одни и те же ошибки, возвращаясь в тупики. Другими словами, эти пациенты не учатся на своем недавнем опыте, как это делают нормальные люди, что говорит о нарушении их рабочей памяти.

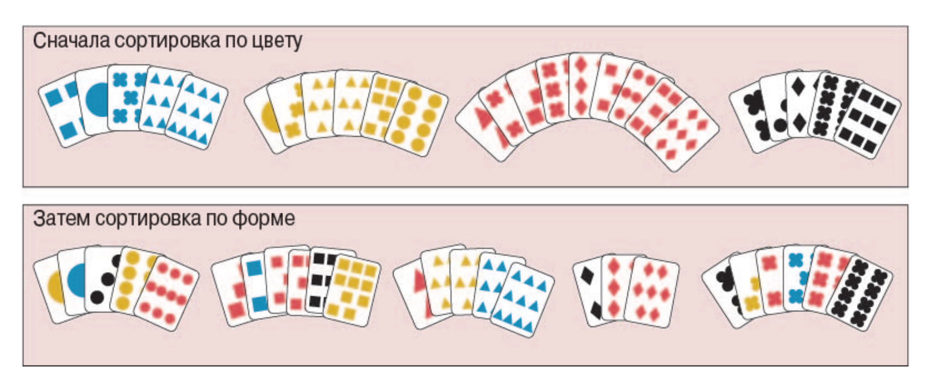


***Рис. 24.7.* Висконсинский тест сортировки карт.** Карты, содержащие разное количество цветных символов, должны быть сначала отсортированы по цвету. После того как будут даны правильные ответы, принципом сортировки становится форма символов

Нейроны в префронтальной коре имеют разные типы реакций, некоторые из них могут отражать участие рабочей памяти. На рис. 24.8 показаны два паттерна реакций, полученных в то время, когда обезьяна выполняла задание на задержку реакции. Нейрон, изображенный на верхнем рисунке, реагировал, когда животное впервые увидело углубления с пищей, не реагировал в течение интервала задержки и снова реагировал, когда животное снова видело углубления с пищей (рис. 24.8, *а*). Реакция нейрона просто совпадала с визуальной стимуляцией. Более интересным был паттерн реакции другого нейрона, который посылал сигналы только в течение интервала задержки (рис. 24.8, *б*). Эта клетка не была активирована стимулом напрямую в первом или втором интервале, когда обезьяна видела углубления с пищей. Повышенная активность в течение периода задержки может быть связана с удержанием информации, необходимой для правильного выбора после задержки (т.е. рабочей памяти).

Визуализация рабочей памяти в человеческом мозге

Эксперименты по визуализации человеческого мозга говорят о том, что многочисленные участки мозга в префронтальной коре участвуют в рабочей памяти. В одном исследовании, проведенном Кортни и его коллегами, была записана активность мозга с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в то время, когда испытуемые выполняли два задания с участием рабочей памяти. В задании на идентификацию субъекту быстро

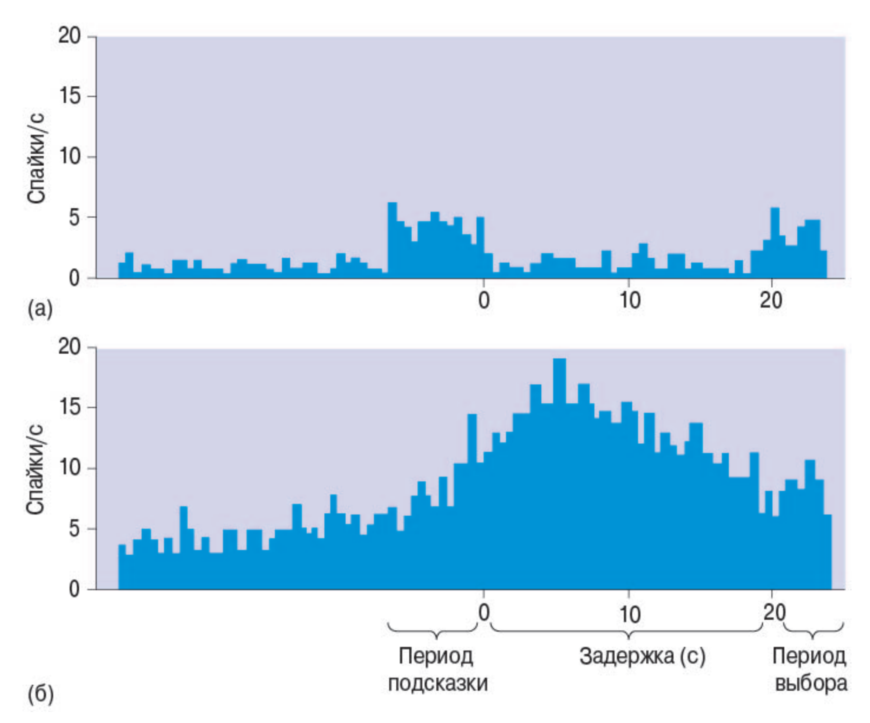


***Рис. 24.8.* Активность префронтальной коры во время рабочей памяти у обезьяны.** Две гистограммы показывают активность клеток в префронтальной коре, записанную, когда животное выполняло задание с отсроченной реакцией. В течение сигнального периода, длящегося семь секунд, еду размещали в одном из двух углублений в пределах поля зрения обезьяны. В течение периода задержки животное не могло видеть углубления с пищей; после задержки ему было разрешено выбирать углубление для получения пищевого вознаграждения (период выбора). (а) Эта клетка реагирует, когда животное в первый раз видит углубления с пищей, и когда оно видит их снова после периода задержки. (б) Эта клетка реагирует наиболее сильно в течение периода задержки, когда визуальный стимул отсутствует. (*Источник:* адаптировано из [*Fuster*, 1973, fig. 2])

показывались сменяющиеся фотографии трех лиц; все фотографии находились в разных местах на дисплее, и он смотрел на каждое лицо, чтобы его запомнить. В тестовой фазе фотографии лиц были представлены в другом месте, и субъект должен был определить, была ли фотография одной из тех, которые он запомнил (рис. 24.9, *а*). В задании на определение местоположения использовалась аналогичная парадигма, но задача субъекта заключалась в том, чтобы запомнить расположение трех фотографий, представленных до задержки, хотя их личность не имела значения. На этапе тестирования была показана четвертая фотография, и субъект должен был ответить, располагалась ли она в одном из запомнившихся

мест (рис. 24.9, *б*). Оба эксперимента должны были определить активность мозга во время интервала задержки между фазами запоминания и тестирования, в течение которых субъект должен был удерживать информацию. В первом эксперименте это была информация о лицах; во втором эксперименте это была информация о пространственном расположении.

Области мозга, продемонстрировавшие существенную активность рабочей памяти в этих экспериментах, показаны на рис. 24.9, *в* и *г*. Шесть зон в лобной доле показали значительную стойкую активность во время периода задержки, что говорит об их участии в рабочей памяти. Три области продемонстрировали более сильную стойкую активность при идентификации лиц, чем при идентификации пространственного расположения, одна область была более чувствительна к пространственной памяти, а две в равной степени были активны при решении задач запоминания лиц и пространственного расположения. Интересный, оставшийся без ответа вопрос заключается в том, удерживает ли рабочая память другие виды информации в тех же областях мозга.

Зона LIP и рабочая память

Было обнаружено, что области коры за пределами лобной доли также содержат нейроны, по-видимому, сохраняющие информацию рабочей памяти. В главе 14 мы рассказали о зоне 6 (см. рис. 14.9, глава 14, том 2). Другим примером является **латеральная интрапариетальная кора** (**зона LIP**), скрытая под интрапариетальной бороздой (см. рис. 21.18 в главе 21). Считается, что зона LIP участвует в направлении движений глаз, потому что ее электрическая стимуляция вызывает саккады у обезьян. Реакции многих нейронов в зоне LIP у обезьян говорят о том, что они также участвуют в рабочей памяти. Этот паттерн очевиден при решении *задачи на отсроченную саккаду*, в которой животное фиксирует взгляд на экране компьютера, а мишень быстро мигает на периферии (рис. 24.10, *а*). После того как мишень исчезает, начинается период задержки различной продолжительности. В конце периода задержки точку фиксации убирают, и глаза животного совершают саккадическое движение в запомнившееся место расположения мишени. Реакция LIP-нейрона, когда обезьяна выполняет это задание, показана на рис. 24.10, *б*. Нейрон начинает подавать сигналы вскоре после того, как была представлена периферийная мишень; это похоже на нормальную, вызванную стимулом, реакцию. Но клетка продолжает подавать сигналы и в период задержки, когда нет стимула. Нейрон прекращает подачу сигналов только после совершения саккадических движений глаз. Дальнейшие эксперименты с использованием задачи на отсроченную саккаду говорят о том, что реакция нейрона LIP заключается во временном хранении информации, которая используется для совершения саккады.

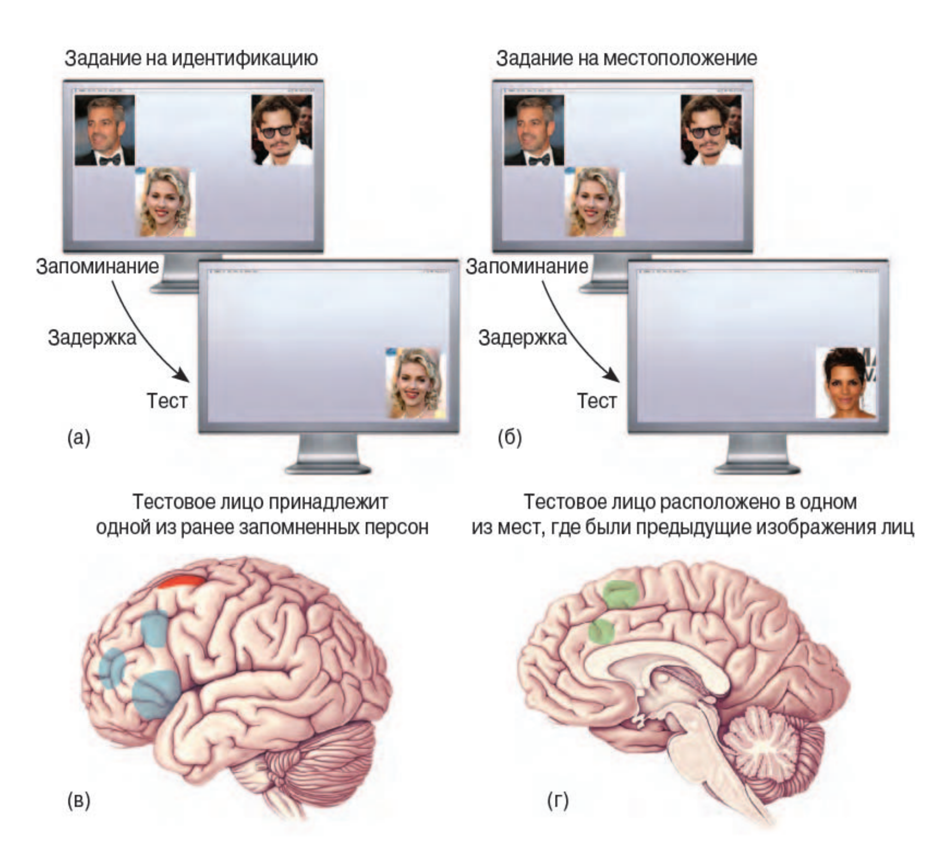


Рис. 24.9. **Активность человеческого мозга в двух задачах на рабочую память.** (а) В задании на идентификацию субъекты просматривали подряд три фотографии с изображениями лиц (показаны вместе на рисунке). Они запоминали лица, и после задержки им показывали тестовое лицо в новом месте на экране. Субъекты определяли, было ли тестовое лицо одним из запомнившихся. (б) В задании на определение местоположения три фотографии были показаны подряд, и субъекты запоминали их местоположение на дисплее. В тестовой фазе им показывали четвертое лицо, и субъекты определяли, появлялось ли оно в одном из представленных в фазе запоминания мест. (в) Латеральное и (**г**) медиальное изображение активации мозга при решении двух задач. Шесть зон лобной доли продемонстрировали устойчивую активность, связанную с рабочей памятью. Три синие зоны показали бо́льшую активность при решении задачи на идентификацию лиц, две зеленые зоны были одинаково активны при выполнении заданий на идентификацию лиц и пространственное местоположение, а красная зона была более активной при выполнении задания на пространственное местоположение. (*Источник:* адаптировано из [*Haxby* et al., 2000, fig. 5])

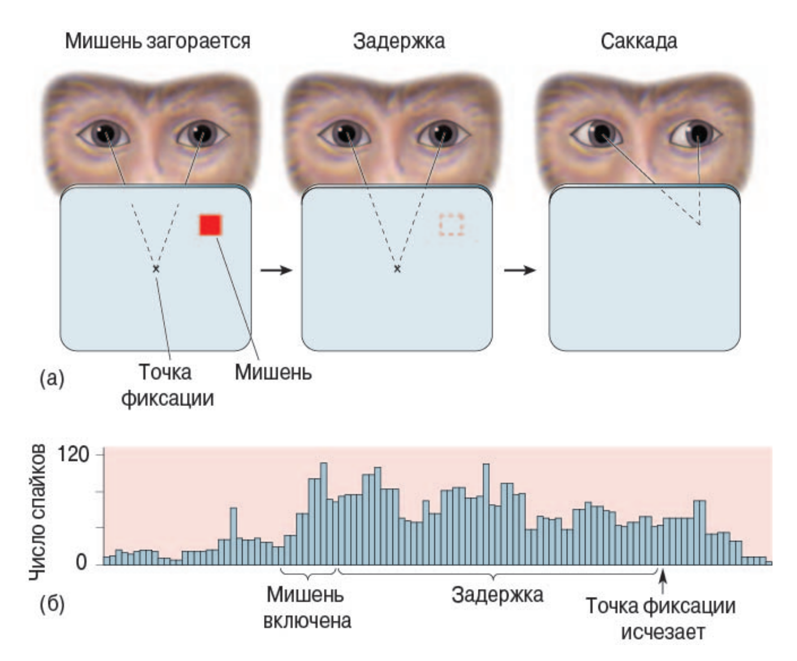


***Рис. 24.10.* Задача на отсроченную саккаду.** (а) Для того чтобы обезьяна получила награду в виде сока, ее учат выполнять следующие действия: вначале животное фиксирует взгляд на центральной точке дисплея, в то время как периферийная мишень мигает и выключается. В период задержки, после того, как мишень исчезает, обезьяна продолжает фиксировать взгляд на центральной точке (участок, обведенный пунктирной линией, показывает запомнившееся место, где была мишень). В конце задержки точка фиксации исчезает, и животное совершает саккады к запомнившемуся местоположению мишени. (б) Гистограмма представляет реакцию нейрона LIP. Нейрон начинает подавать сигналы, когда появляется мишень, и сохраняет активность во время периода задержки, пока не исчезнет точка фиксации и не начнутся саккадические движения глаз. (*Источник:* адаптировано из [*Goldman-Rakic*, 1992, p. 113; *Gnadt* and *Andersen*, 1988, fig. 2])

Было показано, что другие области теменной и височной коры имеют аналогичные реакции рабочей памяти. Реакции этих областей, похоже, являются специфичными для разных категорий информации, так же, как реакции зоны LIP специфичны для зрения. Это соответствует клиническому наблюдению, что у людей с повреждениями коры мозга могут наблюдаться отдельные нарушения слуховой или зрительной рабочей памяти.

ДЕКЛАРАТИВНАЯ ПАМЯТЬ

Мы видели, что сенсорная информация может временно удерживаться в мозгу с помощью рабочей памяти, но как мозг сохраняет информацию в течение длительного периода времени? Еще до того, как эволюция привела человека к зубрежке и зарисовкам мозга перед экзаменом по нейронауке, ему нужно было запоминать много вещей — где находится река, откуда можно пить воду, где искать пищу, какую пещеру считать своим домом. Чтобы понять нейронную основу декларативной памяти, прежде всего нам нужно разобраться в том, *где* в мозгу она хранится. Другими словами, мы должны исследовать местоположение памяти, так называемую **энграмму**, или **след памяти**. Например, когда вы учите значение слова на иностранном языке, где в вашем мозгу сохраняется эта информация; где находится энграмма?

Неокортекс и декларативная память

В 1920-х гг. американский психолог Карл Лэшли проводил эксперименты по изучению влияния поражений головного мозга на обучение у крыс. Хорошо понимая цитоархитектуру неокортекса, Лэшли намеревался определить, располагаются ли энграммы в определенных ассоциативных зонах коры (см. главу 7, том 1), как широко считалось в то время.

В стандартном эксперименте он обучал крысу бегать по лабиринту с целью получить пищевое вознаграждение. Во время первой попытки крыса медленно добиралась до еды, потому что попадала в тупики и должна была разворачиваться. После повторного пробега по тому же лабиринту крыса умела избегать тупиков и шла прямо к еде. Лэшли исследовал, как разные поражения коры у крысы влияли на решение этой задачи. Он обнаружил, что крыса, уже научившаяся пробегать лабиринт, после поражения мозга делала ошибки и заходила в тупики, которых ранее умела избегать. По-видимому, поражение повредило или разрушило воспоминание о том, как добраться до пищи.

Как величина и расположение поражений влияют на обучение и память? Лэшли обнаружил интересный факт, что серьезность вызванных поражениями нарушений (как обучения, так и памяти) связана с *величиной* поражения, но, по-видимому, не связана с *расположением* поражения внутри коры. Основываясь на этих выводах, он предположил, что все зоны коры вносят одинаковый вклад в обучение и память (являются *эквипотенциальными*): если решение задачи прохождения лабиринта ухудшалось в связи с увеличением поражения и ухудшением способности к запоминанию — это было только вопросом исполнения. По правде говоря, это было очень важное открытие, потому что из него вытекало, что энграммы основываются на изменениях нейронов, распространенных по всей коре, а не локализованных в одной области. Проблема такой интерпретации состояла в том,

что повреждения, изучаемые Лэшли, были большими, каждое из них нарушало работу многих областей мозга, которые, вероятно, были задействованы в обучении или запоминании лабиринта. Другая проблема заключалась в том, что крысы могли решить задачу лабиринта несколькими разными способами — с помощью зрения, осязания и обоняния, и потеря одного типа памяти могла быть компенсирована другим.

Последующие исследования подтвердили неправильность выводов Лэшли. Не все корковые зоны одинаково участвуют во всех видах памяти. Тем не менее его выводы о том, что в хранении памяти участвует вся кора и что энграммы могут иметь широкое представление в мозге, являются правильными и важными. Лэшли оказал большое влияние на изучение обучения и памяти, потому что привел других ученых к рассмотрению способов, которыми воспоминания могут распределяться между огромным числом нейронов коры головного мозга.

Хебб и клеточные ансамбли

Самым известным учеником Лэшли был Дональд Хебб, с которым мы познакомились в главе 23. Хебб рассуждал так: главным было понять, как внешние события могут быть представлены в активности мозга, прежде чем надеяться понять, как и где эти представления хранятся. В своей замечательной книге "*Организация поведения*", опубликованной в 1949 г., Хебб предположил, что во внутреннем представлении объекта участвуют все корковые клетки, активируемые внешним стимулом (например, кругом на рис. 24.11). Хебб назвал эту группу одновременно активных нейронов **клеточным ансамблем** (рис. 24. 11, *а*). Хебб предположил, что все эти клетки взаимно связаны между собой. Внутреннее представление объекта удерживается в рабочей памяти до тех пор, пока активность распространяется по соединениям клеточного ансамбля. Далее Хебб предположил, что, если активация клеточного ансамбля продолжается достаточно долго, консолидация произойдет в результате "возрастающих процессов", который сделали эти взаимные связи более эффективными; нейроны, которые посылают сигналы вместе, связываются вместе (рис. 24.11, *б*). Следовательно, если последующим стимулом (например, сегментами круга) была активирована только часть клеток ансамбля, то теперь сильные взаимные связи вновь вызовут активность целого ансамбля, таким образом, восстанавливая полное внутреннее представление внешнего стимула — в данном случае круга (рис. 24.11, *в*).

Важное послание Хебба об энграмме состояло из двух пунктов: 1) она может быть широко распределена между соединениями, связывающими клетки ансамбля; и 2) она может включать те же нейроны, которые участвуют в ощущении и восприятии. Уничтожение только части клеточного ансамбля не уничтожает, как ожидалось бы, всего воспоминания, что,

вероятно, объясняет выводы Лэшли. Идеи Хебба подтолкнули развитие компьютерных моделей нейронных сетей. Хотя его первоначальные предположения должны были немного измениться, как мы увидим в главе 25, эти модели успешно воспроизводят многие черты человеческой памяти.

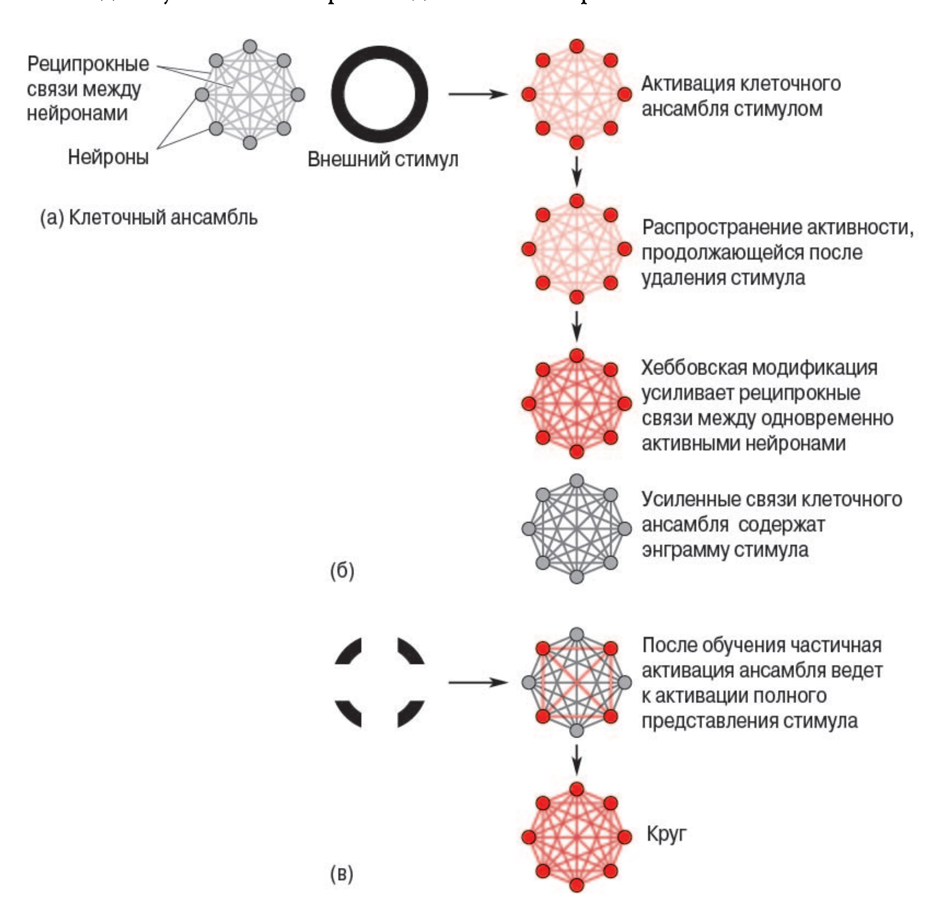


Рис. 24.11. **Клеточный ансамбль Хебба и хранение памяти**

Где находится энграмма иностранного языка? Посмотрите на зоны мозга в височных и теменных долях, которые обычно обрабатывают язык. Повреждение здесь может нарушить вашу память об иностранном слове, но оставить нетронутым воспоминание о лице вашей иностранной бабушки. Несмотря на то что декларативная память в итоге может находиться во многих областях неокортекса, десятилетия исследований показали – чтобы попасть туда, она должна пройти через структуры в медиальных височных долях. Давайте рассмотрим доказательства этого.

Исследования, связанные с медиальными височными долями

Многие эксперименты показали, что структуры медиальной височной доли играют особо важную роль в консолидации и хранении декларативной памяти. Примерами являются эксперименты, в которых использовали электрическую стимуляцию или нейронные записи в височной доле. Еще одно свидетельство было получено из случаев амнезии, вызванной повреждением височной доли. Прежде чем рассмотреть исследования, утверждающие, что хранение памяти задействует медиальные височные доли, давайте посмотрим на анатомию этой области мозга.

Анатомия медиальной височной доли

Височная доля расположена под височной костью и наводит нас на мысли о височной доле – области мозга, играющей важную роль в записи событий прошлого. Медиальная часть височной доли содержит височный неокортекс, который может быть местом хранения долговременной памяти и местом расположения связанных с неокортексом структур, чрезвычайно важных в формировании декларативной памяти.

Ключевыми структурами являются гиппокамп, близлежащие к нему области коры и пути, соединяющие эти структуры с другими частями мозга (рис. 24.12). Как мы узнали из главы 7 (том 1), **гиппокамп** представляет собой изогнутую структуру, расположенную медиально по отношению к латеральному желудочку. Его название происходит от слова “морской конек”, сходство с которым вы можете наблюдать на рис. 24.13. Вентрально по отношению к гиппокампу расположены три важные кортикальные зоны, которые окружают ринальную борозду: **энторинальная кора**, занимающая медиальную сторону ринальной борозды, **периринальная кора**, занимающая ее латеральную сторону, и **парагиппокампальная кора,** которая лежит сбоку от ринальной борозды. (Для удобства мы будем называть ринальной корой совокупность участков энторинальной и периринальной коры.)

Сигналы в медиальную височную долю поступают из ассоциативных зон коры мозга, содержащих высоко обработанную информацию из всех сенсорных систем (рис. 24.14). Например, нижневисочная зрительная кора (зона IT) образует проекции в медиальную височную долю, но такие зрительные области низшего порядка, как полосатая кора – нет. Это означает, что вход содержит сложные представления, возможно, о важной в поведенческом плане сенсорной информации, а не реакции на простые характеристики, такие как границы света-тени. Вначале сигнал достигает ринальной и парагиппокампальной коры, а затем передается в гиппокамп. Основным выходящим путем из гиппокампа является **свод**,

который образует петлю вокруг таламуса, прежде чем закончиться в гипоталамусе.

***Рис. 24.12.* Структуры медиальной височной доли, участвующие в формировании декларативной памяти.** (а) Латеральный и медиальный виды показывают расположение гиппокампа в височной доле. (б) Срез мозга выполнен в венечной плоскости, чтобы показать гиппокамп и кору медиальной височной доли



***Рис. 24.13.* Гиппокамп**. В греческой мифологии гиппокамп (морской конек) был существом, которое объединяло в себе переднюю часть лошади с задней частью дельфина или рыбы. Здесь показан вырезанный гиппокамп, расположенный рядом с морским коньком. (*Источник:* Ласло セресс/Wikimedia Commons)

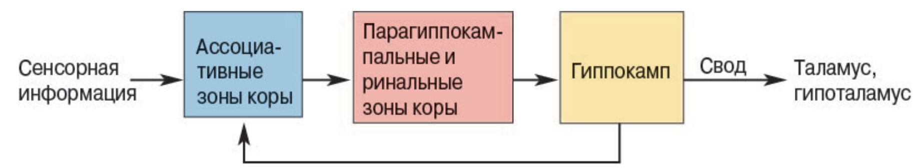


Рис. 24.14. **Прохождение информации через медиальную височную долю**

Электрическая стимуляция височных долей человека

Одно из наиболее интригующих и неоднозначных исследований, выявляющих роль неокортекса височной доли в хранении следов декларативной памяти, связано с электрической стимуляцией человеческого мозга. В главах 12 и 14 (том 2) мы обсуждали работу Уайлдера Пенфилда, который в качестве хирургического лечения тяжелой формы эпилепсии перед удалением области, вызывающей судороги, подвергал мозг пациентов электрической стимуляции в разных местах. Стимуляция соматосенсорной коры вызывала у пациента покалывания в областях кожи, тогда как стимуляция двигательной коры заставляла сокращаться определенные мышцы.

Электрическая стимуляция височной доли порой вызывала более сложные ощущения, чем стимуляция других областей мозга. В ряде случаев пациенты Пенфилда описывали ощущения, напоминающие галлюцинации или воспоминания о прошлом опыте. Это согласуется с отчетами о том, что эпилептические судороги височных долей могут вызывать сложные ощущения, поведенческие реакции и воспоминания. Вот часть отчета Пенфилда об одной операции.

> *"Во время операции стимуляция точки в передней части первой височной складки справа вызвала у него [пациента] слова: «Я чувствую, будто нахожусь в туалетной комнате в школе». Пять минут спустя, после отрицательных результатов стимуляции в других местах, электрод был вновь применен рядом с той же точкой. Затем пациент сказал что-то о "пересечении улиц". Хирург спросил его: «Где?», и пациент ответил: «Южный Бэнд, штат Индиана, угол улиц Якоба и Вашингтона». Когда его попросили объяснить, он сказал, что ему кажется, будто он видит себя более молодым".* (*Источник:* [*Penfield*, 1958, p. 25].)

Еще одна пациентка сообщила о подобном ощущении переживания воспоминаний. Когда стимулировали ее височную кору, она сказала: "Мне кажется, я слышу, что где-то мать зовет своего маленького сына. Кажется, это происходило много лет назад". При стимуляции в другом месте она сказала: "Да, я слышу голоса. Сейчас поздний вечер и вокруг какой-то кар-

навал – что-то вроде странствующего цирка... Я только что видела много больших вагонов, которые используют для перевозки животных".

Переживали ли эти люди события их прежней жизни потому, что электрическая стимуляция вызывала воспоминания? Значит ли это, что воспоминания хранятся в неокортексе височной доли? Это сложные вопросы! Одна из интерпретаций заключается в том, что эти ощущения были воспоминаниями прошлого опыта. Тот факт, что такие сложные ощущения появились только тогда, когда была стимулирована височная доля, позволяет предположить, что височная доля может играть особую роль в хранении памяти. Тем не менее другие аспекты этих результатов не точно подтверждают гипотезу о том, что энграммы можно активировать электрически. Например, некоторые пациенты со стимуляцией мозга рассказывали, что видели сами себя – то, что мы обычно не способны испытать. Также важно понимать, что о сложных ощущениях сообщала только малая часть пациентов, и у всех этих пациентов кора мозга была не совсем нормальной в связи с их эпилепсией.

Не существует способа доказать, что сложные ощущения, вызываемые стимуляцией височной доли, являются воспоминаниями. Однако ясно, что последствия стимуляции височной доли и судороги височной доли могут качественно отличаться от стимуляции других зон неокортекса.

Записи нейронов медиальной височной доли человека

Электрическая стимуляция височной доли иногда вызывает напоминающие воспоминания переживания, и, как мы увидим, поражения здесь нарушают память. Но в чем заключается нормальная роль нейронов медиальной височной доли? Понимание нормальной функции этих нейронов дают исследования, использующие микроэлектроды для записи нейронов мозга живых людей, страдающих от эпилептических припадков, которые не купируются препаратами. Как и в исследованиях Пенфилда, план состоял в том, чтобы хирургически удалить аномально активные области мозга после локализации их с помощью записей электродов. Поскольку обычно судороги возникают в височной доле, электроды часто помещают в гиппокамп и окружающие структуры. В определенном смысле такие записи напоминают исследования зрительных нейронов в нижневисочной коре у обезьян. Исследования на обезьянах обнаружили нейроны, которые преимущественно реагировали на категории объектов, в том числе лица, предметы домашнего обихода и открытые пейзажи (вспомните избирательные к лицам нейроны из главы 10, том 2). Эти нейроны называются инвариантными, потому что отвечают на довольно разнообразные зрительные образы, связанные структурно или концептуально.

В дальнейших исследованиях в небольшой части нейронов была обнаружена еще большая избирательность. Например, у одного пациента были обнаружены отдельные нейроны гиппокампа, избирательно реагировавшие на фотографии актрисы Дженнифер Энистон или баскетболиста Майкла Джордана. На рис. 24.15 показан нейрон в гиппокампе, который реагировал на различные стимулы, связанные с актрисой Хэлли Берри. Разнообразие действенных стимулов поражало, к ним относились фотографии мисс Берри, рисунки с ее изображением и даже напечатанные буквы ее имени. Нейрон активировался фотографиями мисс Берри, одетой для роли в фильме *Женщина-кошка*, но не реагировал на другую женщину, одетую также. Другие нейроны были селективными для таких достопримечательностей, как Эйфелева башня и падающая Пизанская башня.

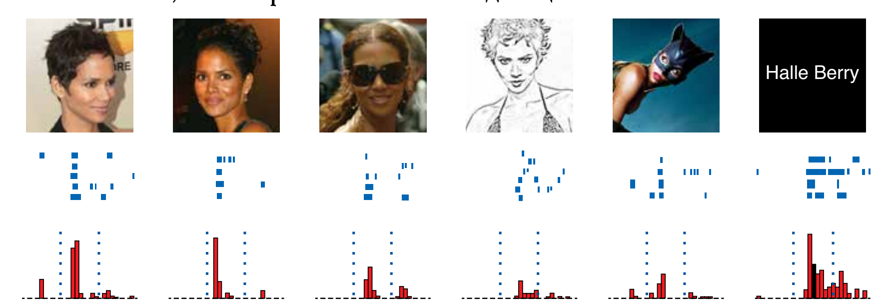


***Рис. 24.15.* Нейрон гиппокампа пациента избирательно реагирует на актрису Хэлли Берри.** Этот нейрон реагировал на фотографии и рисунки с изображением Хэлли Берри, а также на надпись с ее именем. Клетка реагировала слабее или вовсе не реагировала на фотографии, рисунки и написанные имена других людей. (*Источник:* адаптировано из: [*Quiroga* et al., 2005, fig. 2])

Какой вывод мы можем сделать из существования этих нейронов? Можно представить их как нечто среднее между чисто визуальным кодированием в латеральной височной доле и кодированием памяти в медиальной височной доле. Мы не можем быть уверены, но, вероятно, такие нейроны не являются обязательными для идентификации, потому что обычные объекты и известные лица распознаются даже после поражений в гиппокампе; даже Н.М. узнавал людей и предметы, которые существовали до его операции. Узнавание может опираться на области височной доли, находящейся более латерально и кзади. Высокоизбирательные нейроны в гиппокампе могут играть роль в формировании новых воспоминаний о людях и вещах, которые нам уже знакомы, например воспоминания пациента о Хэлли Берри. Остается много вопросов. Возможно, в ходе этих экспериментов были бы найдены менее специфические реакции, если бы было использовано больше стимулов (клетка, реагирующая на Джастина Тимберлейка, консервированный горошек и дверные ручки)? Существуют ли нейроны, избира-

тельно активируемые каждым узнаваемым нами объектом, или рассматриваемые нами примеры представляют собой редкие случаи, связанные с повторяющимся показом хорошо известных людей или объектов? Могут ли эти выводы применяться также к нормальному мозгу, поскольку понятно, что склонный к судорогам мозг устроен и реагирует патологически?

Височнодолевая амнезия

Если височная доля играет особо важную роль в обучении и памяти, можно ожидать, что удаление обеих височных долей окажет глубокое воздействие на эти функции. Исследования на людях и животных показали, что это действительно так.

Случай Н.М.: височная лобэктомия и амнезия

Известный случай амнезии после повреждения височной доли представил дальнейшие доказательства важности этой области в функции памяти. Это случай амнезии Генри Молисона, имя которого было обнародовано только после его смерти в 2008 г. (рис. 24.16). Предыдущие полвека он упоминался в исследованиях как пациент Н.М. — пожалуй, самые известные инициалы в истории нейронауки. Примерно с 10 лет Н.М. страдал от небольших эпилептических припадков, которые с возрастом превратились в более серьезные генерализованные судороги, включающие конвульсии, прикусывание языка и потерю сознания. Хотя причина возникновения судорог была неизвестна, предположительно они могли появиться в результате травмы, полученной после падения с велосипеда в возрасте девяти лет, когда Н.М. на пять минут потерял сознание. После окончания средней школы Н.М. получил работу, но, несмотря на серьезное лечение противосудорожными препаратами, частота и тяжесть его припадков усилились до такой степени, что он не смог работать. В 1953 г. в возрасте 27 лет в качестве последней попытки ослабить припадки Н.М. пошел на операцию, в ходе которой ему с двух сторон удалили 8 см медиальной височной доли, включая кору, расположенную под ней миндалину и передние две трети гиппокампа. Операция успешно облегчила его припадки.

Удаление большей части височных долей мало повлияло на восприятие, интеллект или личность Н.М., но операция оставила его с глубокой и изнурительной антероградной амнезией. Врачи Бренда Милнер и Сюзанн Коркин начинали работать с Н.М. в Монреальском институте неврологии; удивительно, но, каждый раз встречая его в течение последующих 50 лет, они были вынуждены ему представляться. Было обнаружено, что Н.М. забывает события почти с той же скоростью, с какой они происходят. С помощью повторений он мог запомнить число на короткое время, но если его прерывали, то он не только забывал само число, но и сам факт, что его просили его запомнить.

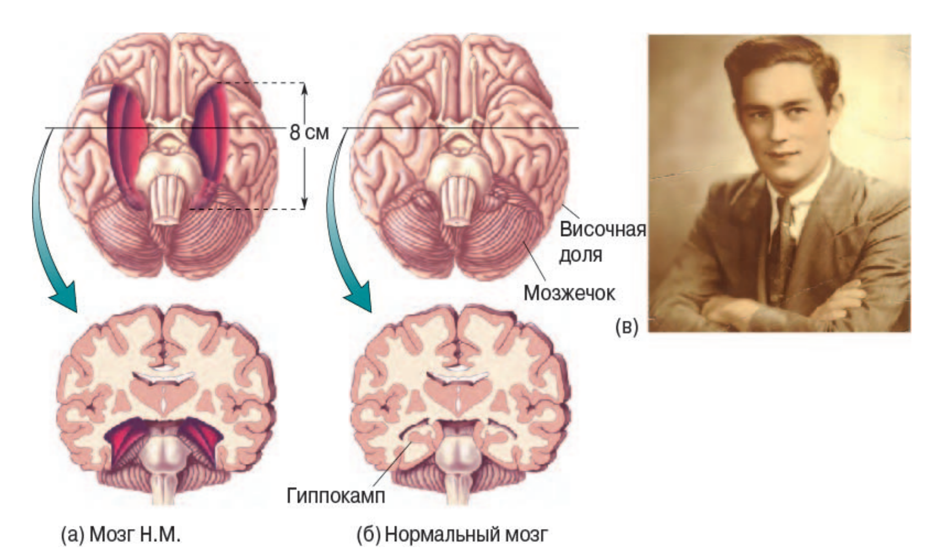


Рис. 24.16. **Поражение головного мозга у пациента Н.М. привело к глубокой антероградной амнезии**. (а) Для облегчения эпилептических припадков в обоих полушариях мозга Н.М. была удалена медиальная височная доля. (б) Нормальный мозг, на котором отмечены местоположение гиппокампа и коры, удаленных у Н.М. (*Источник:* адаптировано из [*Scoville* and *Milner*, 1957, fig. 2]) (в) Генри Молисон, студент высшей школы, перед операцией. (*Источник:* фото любезно предоставлено Suzanne Corkin. Авторские права принадлежат Сюзан Коркин, используется с разрешения The Wylie Agency LLC)

Чтобы понять природу амнезии Н.М., мы должны сравнить то, что было потеряно, с тем, что было сохранено. Помимо антероградной амнезии, у Н.М. появилась определенная степень ретроградной амнезии. Он сохранил отдельные воспоминания о своем детстве, но очень плохо или совсем не помнил событий, произошедших непосредственно перед операцией. Проведенное вскоре после операции тестирование выявило у Н.М. ретроградную амнезию на события, имевшие место за несколько лет до операции. Дальнейшие исследования показали, что его ретроградная амнезия распространялась на десятилетия. Рабочая память Н.М. оставалась в целом нормальной. Например, при постоянных повторениях он мог запомнить набор из шести цифр, хотя при малейшем прерывании мог это забыть. После операции Н.М. на самом деле смог выучить очень небольшое количество декларативных фактов. Например, он узнавал и мог назвать по имени несколько человек, о которых узнал после операции, например президента США Джона Кеннеди. Также он запомнил план дома, в который переехал после операции. Вероятно, он запомнил эти немногие факты в результате постоянного ежедневного повторения. Также Н.М. был в состо-

янии овладеть новыми задачами (т.е. формировать новую *процедурную* память). Например, его научили рисовать свою руку, глядя на нее в зеркало, — задача, требующая большой практики от любого человека. Странно, что он научился решать новые задачи, несмотря на то, что не мог вспомнить свои конкретные переживания, полученные, когда его учили выполнять эти задания (декларативная составляющая обучения).

Чтобы оценить важность случая Н.М., вспомните, что до его операции мало что было известно о функции гиппокампа и прилегающих к нему структурах. Рассматривая амнезию Н.М. в контексте более ранних исследований, мы можем прийти к выводу, что медиальная височная доля играет решающую роль в консолидации памяти, но не в ее извлечении. Хотя существуют некоторые расхождения во мнениях о временной протяженности ретроградной амнезии у Н.М., он четко сохранил декларативные воспоминания о многих вещах, случившихся до операции, например о знакомых лицах и значении слов. Из этого следует, что медиальные височные структуры не хранят все воспоминания, даже если энграммы некоторых из них могут располагаться именно там. Тот факт, что его рабочая память в значительной степени не пострадала, означает, что она не связана с медиальной височной долей. Наконец, амнезия Н.М. указывает на то, что формирование и хранение процедурных воспоминаний связано со структурами мозга, отличными от тех, которые принимают участие в консолидации и, возможно, хранении декларативной памяти.

Моделирование человеческой амнезии на животных

Амнезия Н.М. привела веские доказательства того, что одна или несколько структур медиальной височной доли крайне важны для формирования декларативной памяти. При поражении этих структур наступает тяжелая антероградная амнезия. Эксперименты в основном использовали технику абляции для оценки того, влияет ли удаление различных частей височной доли на память.

Поскольку мозг макаки во многом похож на мозг человека, макак часто изучают, чтобы глубже понять человеческую амнезию. Обезьян часто обучают выполнять задания, называемые отложенными задачами на соответствие образцу и **отложенными задачами на несоответствие образцу (DNMS)** (рис. 24.17). В этом типе эксперимента обезьяна видит стол, на поверхности которого находится несколько небольших углублений. Вначале она видит стол с одним предметом на нем, закрывающим углубление. Предметом может быть деревянная крышка или губка для доски (стимулом образца). Обезьяну обучают сдвигать предмет, чтобы получить съедобное вознаграждение в углублении под ним. После того как обезьяна получает еду, защитный экран не позволяет ей видеть стол на какой-то период вре-

мени (интервал задержки). Наконец, животное снова может видеть стол, но теперь на нем есть два предмета: один тот же, что был раньше, а другой новый. Если проводится эксперимент по соответствию образцу, животное должно сдвинуть предмет, который оно узнало, чтобы получить пищевое вознаграждение. В DNMS задача обезьяны состоит в том, чтобы сдвинуть новый (несоответствующий) предмет, чтобы получить съедобное вознаграждение в углублении под ним. В норме обезьяны относительно легко обучаются задаче на несоответствие и очень хорошо преуспевают в ней, возможно, потому что используют свое естественное любопытство к новым предметам. При времени задержки между двумя представлениями стимулов от нескольких секунд до 10 мин. обезьяна правильно смещает несоответствующий стимул примерно в 90% экспериментов. Память, требуемая для выполнения задания DNMS, называется **опознающей памятью**, потому что в ней задействована способность рассуждать, был ли стимул замечен ранее.

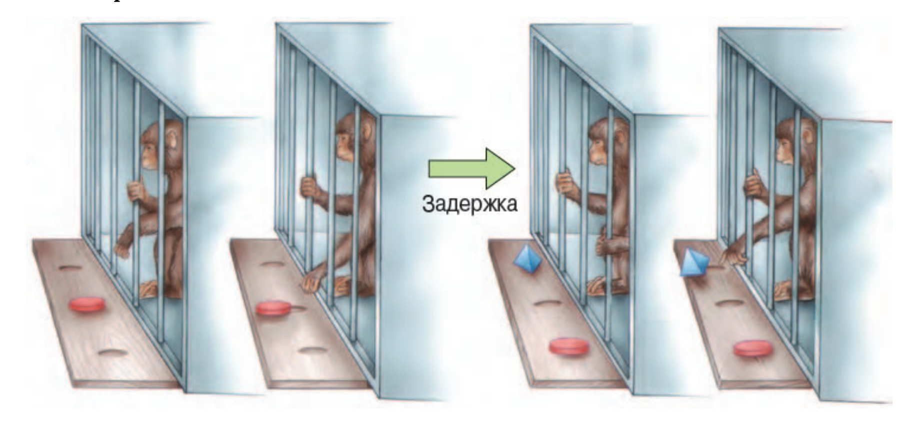


***Рис. 24.17.* Отложенная задача на несоответствие образцу (DNMS).** Сначала обезьяна смещает образцовый предмет для получения пищевой награды. После задержки ей показывают два предмета и проверяют опознающую память, чтобы животное выбрало предмет, который не соответствует образцу. (*Источник:* адаптировано из [*Mishkin* and *Appenzeller*, 1987, p. 6])

В начале 1980-х гг. эксперименты, поставленные Мортимером Мишкиным и его коллегами из Национального института психического здоровья, а также Ларри Сквайром и его коллегами из Калифорнийского Университета в Сан-Диего, продемонстрировали, что серьезные нарушения в решении задач DNMS у макак являются результатом двустороннего медиального височного поражения. Эффективность выполнения была близка к норме, если задержка между образцовым стимулом и двумя тестовыми стимулами была короткой (несколько секунд). Это важно, так как указывает на то, что восприятие обезьяны было все же не затронуто абляцией, и животное пом-

нило процедуру DNMS. Но когда задержка была увеличена от нескольких секунд до нескольких минут, обезьяна делала все больше и больше ошибок при выборе несоответствующего стимула (рис. 24.18). Животное с поражением уже не так хорошо помнило, какой стимул образца был изначальным, чтобы выбрать другой объект. Такое поведение предполагает, что животное не помнило стимул образца, если отсрочка была слишком долгой. Нарушение опознающей памяти, вызванное повреждением, не было специфичным для зрительной информации, так как наблюдалось, даже когда обезьяне не позволялось видеть, а только трогать предметы.

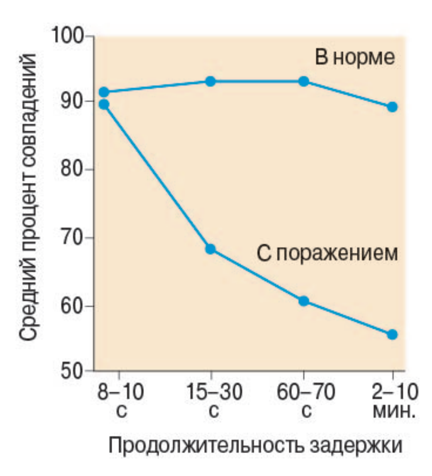


***Рис. 24.18.* Влияние поражений медиальных височных областей на эффективность DNMS.** Ось Y показывает процент правильных выборов, сделанных обезьянами как функцию от продолжительности интервала задержки. Эффективность у нормальных обезьян сравнивается с эффективностью у обезьян с большими двусторонними поражениями медиальных височных областей. (*Источник:* адаптировано из [*Squire*, 1987, fig. 49])

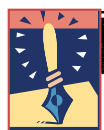
Оказалось, что обезьяны с медиальными височными повреждениями представляют собой хорошую модель человеческой амнезии. Как и в случае с Н.М., амнезия была антероградной, она включала декларативную, а не процедурную память, рабочая память не страдала, а консолидация была серьезно нарушена. Обратите внимание, что хирургические поражения, вызвавшие нарушение в опознающей памяти у этих обезьян, были довольно большими. Они включали гиппокамп, миндалину и ринальную кору. Одно время считалось, что ключевыми структурами, затронутыми такими поражениями, были гиппокамп и миндалина. Вспомните из главы 18, что миндалина играет особую роль в запоминании эмоциональных переживаний. Тем не менее исследования показали, что выборочные поражения миндалины не влияют на опознающую память и только поражение гиппокампа вызывает относительно легкую амнезию. Например, Сквайр изучал человека, известного как R.B., у которого было двустороннее повреждение гиппокампа, вызванное недостатком кислорода во время операции. Хотя R.B. явно испытывал трудности с формированием новых воспоминаний, его антероградная амнезия была не настолько серьезна, как у Н.М. Самый большой дефицит памяти возникает в результате повреждения перири-

нальной коры. Антероградная амнезия, возникающая в результате перириинальных поражений, не является специфичной для информации из определенной сенсорной модальности, что отражает конвергенцию сигналов из ассоциативной коры многих сенсорных систем.

Наряду с гиппокампом, кора внутри и вокруг ринальной борозды, очевидно, выполняет важную функцию преобразования информации, поступающей из ассоциативной коры. Некоторые исследования показали, что гиппокамп и ринальная кора отвечают за разные грани запоминания; гиппокамп может сигнализировать о том, что определенный объект был замечен ранее ("Я помню этот объект"), тогда как перириинальная кора может больше сигнализировать об узнавании ("Этот объект выглядит знакомым, но я не помню точно"). Тем не менее эти различия остаются спорными. Во всяком случае оказывается, что в своей совокупности медиальные височные структуры крайне важны для консолидации памяти. Они также могут играть важную промежуточную роль обработки, которая включает в себя нечто большее, чем консолидация. У H.M. и, возможно, у R.B. имелась разной степени ретроградная амнезия. Может быть, кроме консолидации, медиальные височные структуры играют роль в хранении воспоминаний в течение длительного или короткого периода времени (в зависимости от того, какого специалиста вы спросите). Наше обсуждение зон мозга, задействованных в антероградной амнезии, сосредоточено на структурах медиальной височной доли, но важно отметить, что поражения взаимосвязанных областей в любых других частях мозга также могут приводить к амнезии (врезка 24.2).

Функции памяти гиппокампальной системы

Формирование памяти, сохранение и извлечение воспоминаний включают в себя систему взаимосвязанных областей мозга. Важные свидетельства указывают на значимость медиальной височной доли в декларативной памяти, и в этой области мозга гиппокамп играет главную роль. Не так просто определить, за что отвечает гиппокамп, так как он участвует в различных функциях памяти в разные временные отрезки. Чтобы не запутаться во всем этом, следует принимать во внимание несколько основных моментов. Во-первых, гиппокамп, по-видимому, играет важную роль в связывании сенсорной информации с целью консолидации памяти. Во-вторых, много опытов, особенно на грызунах, показали, что гиппокамп поддерживает пространственную память о местоположении объектов, имеющих поведенческое значение. Это может быть одной из специальных функций гиппокампа, или же примером связывания сенсорной информации. Наконец, гиппокамп участвует в хранении памяти в течение определенного промежутка времени, хотя продолжительность этого промежутка неоднозначна.



Врезка 24.2. **Это интересно**

Синдром Корсакова и случай N.A.

В главе 18 мы узнали о круге Пейпеца, ряде сильно взаимосвязанных структур, которые окружают промежуточный мозг. Основным компонентом этой цепи является толстый пучок аксонов, называемый *сводом*, который соединяет гиппокамп с сосцевидными телами в гипоталамусе (рис. А). В свою очередь сосцевидные тела посылают крупные проекции в передние ядра таламуса. Дорсомедиальное ядро таламуса также получает входящую информацию из разных структур височной доли, в том числе миндалины и нижневисочного неокортекса, и проецируется практически на всю лобную кору.

Учитывая центральную роль височных долей в обработке памяти, пожалуй, не удивительно, что повреждение этих взаимосвязанных структур промежуточного мозга также может вызвать амнезию.

Один из драматичных примеров влияния повреждения промежуточного мозга на амнезию у человека — случай человека, известного как N.A. В 1959 г. 21-летний N.A. был техником, обслуживающим радарную установку ВВС США. Однажды он сидел в казарме, собирая модель устройства, а сосед по комнате фехтовал рапирой у него за спиной. В неудачный момент N.A. повернулся и был ранен. Рапира прошла через его правую ноздрю и вошла в мозг слева. Много лет спустя, когда была проведена компьютерная томография его мозга, единственным явным повреждением оказалось поражение левого дорсомедиального таламуса, хотя, возможно, были и другие поражения.

После выздоровления когнитивные способности N.A. оставались нормальными, но его память была повреждена. У него наблюдалась относительно тяжелая форма антероградной амнезии, а также ретроградная амнезия, охватывающая период примерно в два года до инцидента. Хотя он помнил некоторые лица и события, произошедшие после инцидента, даже эти воспоминания были отрывочными. N.A. с трудом смотрел телевизионные программы, потому что во время рекламы забывал, что было ранее. В каком-то смысле он жил в прошлом, предпочитая носить старую привычную одежду и сохраняя старомодную прическу.

Хотя амнезия N.A. была менее тяжелой, чем у H.M., их свойства были поразительно схожими. У N.A. сохранилась кратковременная память, старые воспоминания и общий уровень интеллекта. Наряду с проблемой формирования новых декларативных воспоминаний, у N.A. была ретроградная амнезия, охватывающая двухлетний период до инцидента, который привел к потере памяти. Сходство в результатах поражений медиальной височной коры и среднего мозга говорит о том, что эти взаимосвязанные области являются частью системы, обслуживающей общую функцию консолидации памяти.

Следующее подтверждение роли промежуточного мозга в функции памяти было получено в исследованиях синдрома Корсакова. **Синдром Корсакова**, как правило, являющийся результатом хронического алкоголизма, характеризуется запутанностью, конфабуляциями, серьезными нарушениями памяти и апатией. В результате плохого питания у алкоголиков может развиться дефицит тиамина, который может привести к таким симптомам, как аномальные движения глаз, потеря координации и тремор. Это состояние можно лечить с помощью введения

тиамина. Однако при отсутствии лечения дефицит тиамина может привести к структурному повреждению мозга, которое порождает синдром Корсакова. Хотя не все случаи синдрома Корсакова связаны с повреждением одних и тех же участков мозга, как правило, поражения наблюдаются в дорсамедиальном таламусе и сосцевидных телах.

Помимо антероградной амнезии, синдром Корсакова может включать в себя более тяжелую форму ретроградной амнезии, чем та, которая наблюдалась у N.A. и Н.М. Не существует явной корреляции между тяжестью форм антероградной и ретроградной амнезий при синдроме Корсакова. Это соответствует другим исследованиям амнезии, которые мы рассмотрели, и говорит о том, что механизмы, участвующие в консолидации (нарушенные при антероградной амнезии), в значительной степени отличаются от процессов, имеющих место при восстановлении воспоминаний (нарушенных при ретроградной амнезии). Опираясь на небольшое количество случаев, таких как случай N.A., исследователи считают, что антероградная амнезия связана с повреждениями промежуточного мозга вследствие поражения таламуса и сосцевидных тел. Хотя не понятно, какое повреждение, помимо поражения промежуточного мозга, вызывает ретроградную амнезию, у пациентов с синдромом Корсакова иногда наблюдается повреждение мозжечка, ствола мозга и неокортекса.

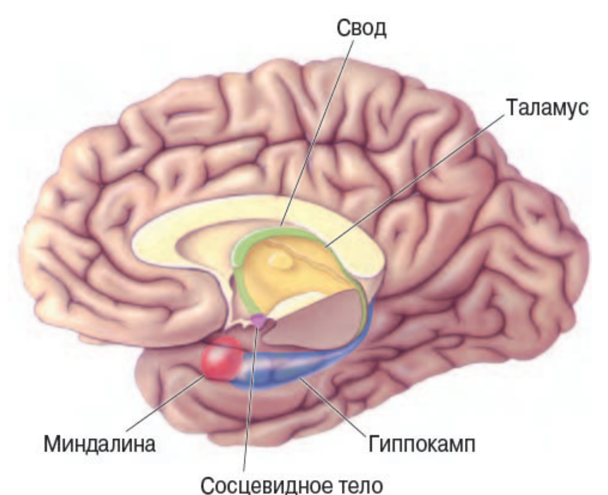


Рис. А. **Срединные структуры мозга, участвующие в памяти. Структуры височных долей, в том числе гиппокамп, миндалина и инферотемпоральная кора, проецируют в таламус и гипоталамус, включая маммиллярные тела в промежуточном мозге**

Влияние поражений гиппокампа у крыс

Грызуны сыграли важную роль в выявлении функций памяти гиппокампа. В одном виде экспериментов крыс обучали добывать пищу в *лабиринте с радиальными отсеками*, устройстве, разработанном Дэвидом Олтоном и его коллегами в Университете Джона Хопкинса. Этот аппарат состоит из отсе-

ков, или проходов, отходящих от центральной платформы (рис. 24.19, *а*). Если в такой лабиринт запустить нормальную крысу, она будет исследовать его, пока не найдет пищу в конце каждого отсека. С практикой крыса начинает эффективно находить всю оставленную пищу, проходя по каждому из отсеков всего один раз (рис. 24.19, *б*). Чтобы пробежать через лабиринт, не заходя дважды ни в один из отсеков, крыса использует визуальные или другие подсказки внутри лабиринта, запоминая места, где она уже была. Предполагается, что для сохранения информации о том, какой отсек уже посещался, используется рабочая память.

Если гиппокамп крысы был разрушен до того, как ее поместили в лабиринт, ее поведение будет интересным образом отличаться от нормального. В каком-то смысле крысы с поражениями кажутся нормальными: они учатся проходить по отсекам лабиринта и есть пищу, помещенную в конце каждого отсека. Но в отличие от нормальных крыс, они так и не обучаются делать это эффективно. Крысы с гиппокампальными повреждениями проходят по одним и тем же отсекам более одного раза, хотя не находят там пищу после первого прохождения, и оставляют другие отсеки, содержащие пищу, неисследованными аномально долго. Похоже, что крысы могут научиться задаче только в том смысле, чтобы спускаться по отсекам в поисках пищи (процедурная память). Но они не могут вспомнить, какой отсек уже посетили.

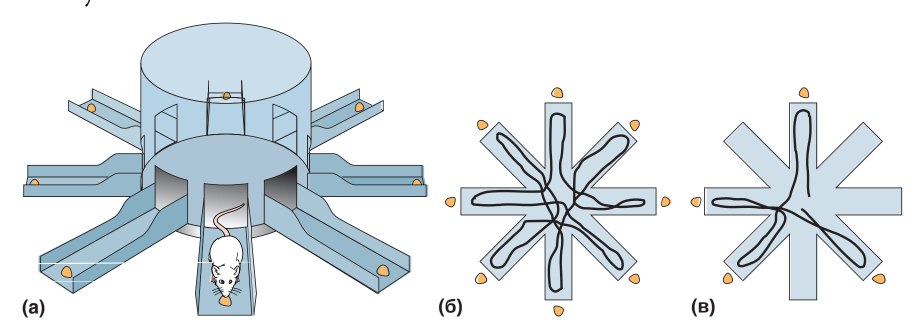


***Рис. 24.19.* Путь крысы через лабиринт с радиальными отсеками.** (а) Радиальный лабиринт из восьми отсеков. (б) Путь крысы через лабиринт, в котором все отсеки содержат пищу. (в) Если крыса узнает, что в четырех из восьми отсеков никогда не бывает пищи, она проигнорирует их и будет следовать по пути только к отсекам с едой. (*Источники:* фрагменты (б) и (в) адаптированы из [*Cohen* and *Eichenbaum*, 1993, fig. 7.4])

Другой вариант эксперимента с радиальными отсеками иллюстрирует важную деталь в нарушении, вызванном разрушением гиппокампа. Пищу размещают в конце не всех отсеков лабиринта, а только в одних и тех же, и никогда других. После небольшой тренировки нормальная крыса

обучается не проходить по отсекам, которые никогда не содержат пищу (рис. 24.19, *в*). В то же самое время крыса учится эффективно получать еду в других отсеках, входя в каждый из них только один раз. Как крысы с повреждениями гиппокампа решают эту задачу? Интересно, что, как и обычные крысы, они способны научиться избегать отсеков, которые никогда не содержат пищи. Но все же они не могут получить еду из других отсеков без потерь времени, проходя по ним больше одного раза. Таким образом, как мы можем объяснить то, что поражение нарушает способность заучить местоположение отсеков, которые уже посещались, хотя крыса способна научиться избегать отсеков, которые никогда не содержали еду? Очевидно, что ключом к пониманию этих выводов является то, что информация об отсеках без еды всегда одинакова, когда крыса каждый раз идет по лабиринту (т.е. отсеки без пищи запоминаются как часть "процедуры"), тогда как информация о том, в какой отсек крыса уже заходила, требует рабочей памяти и изменяется от попытки к попытке.

Пространственная память, клетки места и клетки решетки

Несколько видов экспериментов говорят о том, что гиппокамп играет особенно важную роль в пространственной памяти. **Водный лабиринт Морриса** — тест, обычно используемый для выявления пространственной памяти у крыс, — был разработан Ричардом Моррисом из Эдинбургского университета. В этом тесте крысу помещают в бассейн, наполненный мутной водой (рис. 24.20). В одном месте, непосредственно под поверхностью воды, расположена небольшая платформа, позволяющая крысе выбраться из воды. Впервые попавшая в воду крыса будет плавать вокруг, пока не наткнется на скрытую платформу, а затем выберется на нее. Нормальные крысы быстро изучают пространственное расположение платформы и в последующих испытаниях, не теряя времени, сразу плывут прямо к ней. Более того, как только крысы выясняют, что надо искать, при помещении их в лабиринт с платформой, находящейся в другом месте, они обучаются задаче намного быстрее. Но крысы с двусторонним повреждением гиппокампа, похоже, или не понимают правил игры, или не запоминают расположение платформы.

Какие свойства нейронов гиппокампа помогают им в их пространственной навигации и памяти? В увлекательной серии экспериментов, начатой в начале 1970-х гг., Джон О'Киф и его коллеги из Университетского колледжа Лондона показали, что многие нейроны в гиппокампе избирательно реагируют, когда крыса находится в определенном месте своего окружения. Представьте, что у нас есть микроэлектрод, имплантированный в гиппокамп крысы, в то время, когда она бегает внутри большой коробки. Сначала клетка спокойна, но, когда крыса перемещается в северо-запад-

ный угол ящика, клетка начинает посылать сигналы. Когда она выходит из угла, импульсы прекращаются; когда она возвращается, клетка вновь начинает сигналить. Клетка реагирует только тогда, когда крыса находится только в этой части коробки (рис. 24.21, *а*). Эта локация, которая вызывает наибольшую реакцию, называется *полем места* нейрона. Попробуем сделать запись другой клетки гиппокампа, у нее тоже есть поле места, но оно появляется только тогда, когда крыса уходит в центр ящика. По понятным причинам эти нейроны называются **клетками места**.

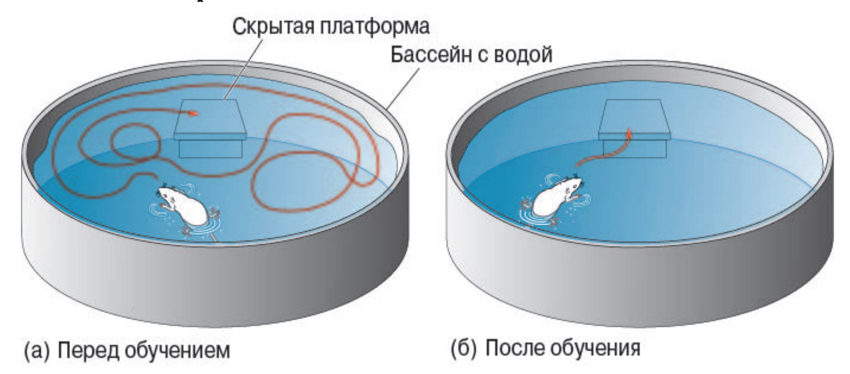


Рис. 24.20. **Водный лабиринт Морриса.** (а) Траектория, по которой крыса может найти скрытую платформу, когда ее в первый раз помещают в бассейн. (б) После повторных испытаний крыса помнит, где находится платформа, и плывет прямо к ней

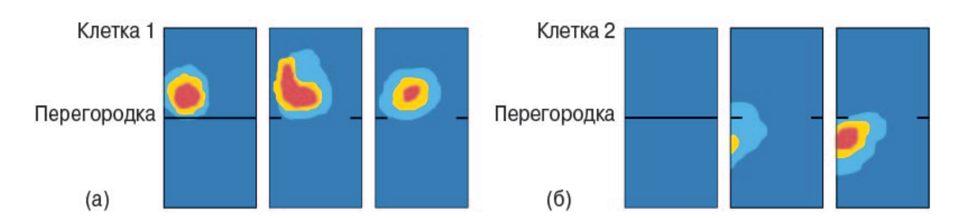


Рис. 24.21. **Клетки места в гиппокампе.** Крыса исследует небольшую коробку в течение 10 мин. (панели слева). Затем перегородку убирают, так что крыса может исследовать бо́льшую ее часть (центральные и правые панели). (а) Цветном обозначена область в коробке, на которую реагирует одиночная клетка места в гиппокампе: красный — сильная реакция; желтый — умеренная реакция; синий — нет реакции. Эта клетка имеет поле места в верхнем меньшем отсеке; когда перегородку убирают, она остается в том же месте. (б) В этом случае электрод находится рядом с клеткой в гиппокампе, которая не реагирует, когда крыса находится в меньшем верхнем отсеке (слева). В первые 10 мин. после снятия перегородки клетка также не реагирует (центр). Но еще через 10 мин. поле места развивается в новой большей коробке (справа). (*Источник:* адаптировано из [*Wilson* and *McNaughton*, 1993, fig. 2])

В некотором смысле поля мест похожи на рецептивные поля нейронов в сенсорных системах. Например, местоположение поля места связано с таким сенсорным входом, как зрительные стимулы из окружающей среды. В нашем эксперименте с крысой в коробке мы могли бы нарисовать изображения над четырьмя ее углами, например звезду над северо-западным углом, треугольник над юго-восточным углом и т.д. Рассмотрим клетку, которая реагирует только тогда, когда крыса находится в северо-западном углу коробки, возле нарисованной звезды. Представьте, что мы вынимаем крысу из коробки и завязываем ей глаза. Затем мы тайно возвращаем ее назад и поворачиваем коробку на 180° так, чтобы теперь в северо-западном углу был треугольник, а в юго-восточном — звезда. Будет ли клетка, которую мы ранее обучали, реагировать, когда животное находится в северо-западном углу, или она будет реагировать в углу, где сейчас находится звезда (юго-восточный угол)? Мы помещаем крысу обратно в коробку и снимаем повязку. Она начинает исследовать коробку, и нейрон становится активным, когда крыса попадает в угол рядом со звездой. Это показывает, что по крайней мере при некоторых условиях реакция основана на визуальной информации.

Хотя клетки места в некотором роде похожи на рецептивные поля, есть между ними и большие отличия. Например, когда животное познакомилось с коробкой с изображениями, нарисованными в каждом углу, нейрон будет продолжать сигналить, когда крыса уходит в северо-западный угол, даже если мы выключаем свет, и она не может видеть маркеры местоположения. Очевидно, что реакции клеток места связаны с тем, что животное *думает*, где оно находится. Если есть явные зрительные сигналы (например, звезда и треугольник), поля места будут основываться на этих сигналах. Но если нет никаких сигналов (например, потому что выключен свет), клетки места по-прежнему будут специфичными к местоположению, пока у животного будет достаточно времени, чтобы исследовать окружающую среду и сформировать ощущение того, где оно находится.

При прохождении лабиринта с радиальными отсеками, описанного выше, могут использоваться эти клетки места, кодирующие местоположение. Особо важным в этом смысле было открытие, что поля места являются динамичными. Например, если коробка, в которой находится животное, вытянута вдоль одной оси, поля места будут растянуты в том же направлении.

В ходе другой процедуры мы сначала позволили крысе исследовать небольшую коробку и определили поля места нескольких клеток. Затем мы прорезали отверстие в одной стенке коробки, чтобы животное могло исследовать б*о*льшую ее часть. Первоначально не существовало полей места вне меньшей коробки, но после того как крыса исследовала свою новую

расширенную среду, у некоторых клеток стали развиваться поля места за пределами меньшей части коробки (рис. 24.21, *б*). Похоже, что эти клетки *научились* в том смысле, что изменили свои рецептивные поля в соответствии с потребностями поведения в новом, расширенном окружении. Легко представить, что эти виды клеток могут участвовать в запоминании ранее посещенных отсеков лабиринта так же, как подсказки, оставленные вами, когда вы входили в лес, могут помочь вам вернуться домой после долгой прогулки. Если гиппокампальные клетки места участвуют в беге по лабиринту, понятно, что эффективность выполнения задания снижается при разрушении гиппокампа.

Существуют клетки места в человеческом мозге или нет — неизвестно. Тем не менее ПЭТ-визуализация показала, что гиппокамп человека активируется в ситуациях, связанных с виртуальной или воображаемой навигацией в окружающей среде. В одном эксперименте испытуемые были помещены в ПЭТ-аппарат и одновременно играли в видеоигру. Они могли перемещаться по виртуальному городу на игровом мониторе с помощью кнопок управления движением “вперед”, “назад” и “вправо-влево” (рис. 24.22, *а*). После того как они выучили маршрут в виртуальном городе, их мозговая активность была записана во время навигации от произвольной стартовой точки до выбранного пункта назначения. В контрольном задании испытуемые перемещались в виртуальном окружении от той же самой стартовой точки до конечной, но стрелки в городе всегда указывали им правильное направление. В таких условиях им не приходилось думать об ориентации.



(а)



(б)

***Рис. 24.22.* Активность человеческого мозга, связанная с пространственной навигацией.** (а) На мониторе компьютера был показан виртуальный город, а испытуемые в ПЭТ-томографе используют кнопки для навигации в виртуальном пространстве. (б) Повышенная активность мозга, связанная с пространственной навигацией, наблюдается в правой части гиппокампа и в хвосте левого хвостатого ядра (желтый) (*Источник:* [*Maguire* et al., 1998, fig. 1])

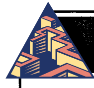
На рис. 24.22, *б* представлена разница в мозговой активности между заданием с навигацией и контрольным заданием с использованием указателей направления. Когда человек должен был сам ориентироваться в окружаю-

щей среде, наблюдалась повышенная активность в правом гиппокампе и хвосте левого хвостатого ядра. Асимметрия в активации левого и правого полушарий — часто наблюдаемый интересный факт, но главное для нас здесь то, что гиппокамп особенно сильно активизируется при выполнении задания пространственной навигации у людей точно так же, как и у крыс. Считается, что активация хвостатого ядра отражает планирование движений.

Изучение гиппокампа также проводилось на лондонских таксистах, которые, чтобы сдать сложные экзамены и получить лицензию, должны знать местоположение бесчисленных городских достопримечательностей и примерно 25 000 улиц. Одно исследование показало, что, по сравнению с контрольной группой, таксисты имеют больший по размеру задний и меньший передний гиппокамп. Размер заднего гиппокампа, похоже, также коррелирует с опытом работы водителем такси.

Если человеческий гиппокамп используется для пространственной навигации, ухудшают ли навигацию поражения гиппокампа? Интересный случай был представлен человеком, известным как Т.Т., который перенес двустороннее повреждение гиппокампа в результате энцефалита после работы лондонским таксистом на протяжении почти 40 лет. После поражения гиппокампа Т.Т. все так же хорошо ориентировался в городских достопримечательностях и их топографии. Для проверки его навигационных навыков был использован виртуальный симулятор вождения по Лондону. Исследователи обнаружили, что иногда Т.Т. успешно “доезжал” из одного пункта назначения в другой в городе, тогда как в другое время отклонялся от идеального маршрута. Они обнаружили, что Т.Т. хорошо справлялся, когда мог придерживаться главных дорог, и путался, когда было нужно проехать по небольшим дорогам, как будто утратил когда-то имевшиеся мелкие топографические знания о городе. Исследования пространственной навигации у людей с помощью видеоигр и на улицах Лондона показали, что человеческий гиппокамп играет важную роль в пространственной памяти — эти выводы очень напоминают эксперименты с поражением гиппокампа у крыс.

Помимо обнаруженных клеток места в гиппокампе, записи в энторинальной коре у грызунов определили нейроны, которые называются **клетками решетки**. Эти клетки, обнаруженные Эдвардом Мозером и Мэй-Бритт Мозер и их коллегами из Норвежского университета науки и техники (врезка 24.3), также являются пространственно-избирательными. Однако, в отличие от клеток места, клетки решетки реагируют, когда животное находится в нескольких местах, образующих гексагональную решетку (рис. 24.23). Клетки в разных частях энторинальной коры отличаются расстоянием до “горячих точек” решетки, но решетки чувствительности каждой клетки выстилает окружение, в котором находится грызун.



Врезка 24.3. Дорогой открытий



Как мозг составляет карты

Эдвард и Мэй-Бритт Мозер

Мы оба выросли на дальних островах у западного побережья Норвегии, в паре сотен километров к северу от Бергена. Это место отнюдь не было центром научной активности или интеллектуального соревнования. Тем не менее интерес к науке привили нам наши родители, которые сами не имели возможности получить образование. Мы учились в одной школе, но по-настоящему не были друг с другом знакомы, пока не встретились снова в 1980-х гг. в Университете Осло.

Без четкого карьерного плана и с разными научными базами мы встретились на курсе бакалавриата по психологии. Психология подстегнула и укрепила наше увлечение мозгом, и мы вместе решили больше узнать о нейронных основах поведения. В то время нейронаука не входила в университетскую программу, но Карл-Эрик Греннесс, преподававший курс бакалавриата по поведенческому анализу, обратил наше внимание на появившиеся в это время новаторские исследования в области взаимосвязи мозг-поведение. Он также дал нам копию опубликованного в 1979 г. журналом *Scientific American* специального выпуска, посвященного мозгу. Во время наших скитаний по пустыне это было подобно манне небесной. Данный выпуск заразил нас энтузиазмом, царившим в данной области, и сильно привлек наше внимание к этой развивающейся научной дисциплине. Среди открытий, рассмотренных в нем, была демонстрация Канделем синаптических механизмов памяти у *Aplysia californica* и описание Хьюбелом и Визелем механизма анализа свойств в зрительной коре.

Греннесс также направил нас к Терье Сагволдену, единственному в то время университетскому психологу, занимавшемуся исследовательскими проектами в области нейронауки. В течение двух лет мы работали над нейрохимическими механизмами синдрома дефицита внимания, параллельно занимаясь исследованиями в области психологии, а также изучением основ поведения животных и проектированием экспериментов. Это подстегнуло наш интерес к обучению у животных и привело к встрече с Пером Андерсеном, великим норвежским нейрофизиологом. Мы просиживали у него часами, пытаясь убедить взять нас к себе аспирантами. Он реально не мог выгнать нас из своего офиса, а мы не приняли бы отказа. В конце концов, он сдался перед нашим яростным любопытством, смешанным с непоколебимой решимостью, и взял к себе.

Пер Андерсен стал нашим научным руководителем, познакомив нас с тайнами мозга. Мы научились фокусироваться на базовых вопросах с широким спектром применения. Через Пера мы связались с Ричардом Моррисом в Университете Эдинбурга и Джоном О'Кифом в Университетском колледже Лондона. Ричард и Джон стали лучшими наставниками, о которых мы могли только мечтать. Они познакомили нас с тайнами на стыке поведения и нейронауки. Во время наших исследований мы посещали Ричарда несколько раз, принимая участие в работе по изучению функций гиппокампа и роли долговременной потенциации в гиппокампе в формировании памяти. После защиты нами докторской диссертации в конце 1995 г., мы провели несколько очень плодотворных месяцев с Джоном,

изучая записи активности клеток места в гиппокампе. Вероятно, это был самый интенсивный опыт обучения в нашей жизни. Но затем, в 1996 г., мы чуть не оказались в ловушке с предложением работы в Тронхейме. Мы могли бы переехать туда, если бы только один из нас получил работу, поэтому договорились о двух рабочих местах, а также об оборудовании, чтобы организовать новую лабораторию. Мы буквально создали с нуля свою лабораторию в подвале бомбоубежища при университете. Несколько месяцев нашей постдокторской практики пролетели быстро, но, имея приличные стартовые позиции, мы уже могли объединить то, что знали о поведении животных с нейрофизиологией, исполнив свою мечту с начала 1980-х гг. Мы начали записывать активность отдельных клеток гиппокампа с помощью электродов, имплантированных в мозг крыс, которые бродили по квадратному черному ящику.

Наш стартап в Тронхейме был сложным, но интересным. Там не было ни помещений для животных, ни мастерских, ни техники. Мы делали всю работу сами: убирали крысиные клетки, меняли постельные принадлежности, делали срезы мозгов и ремонтировали кабели. Начав с нуля, мы получили возможность сформировать лабораторию именно так, как хотели.

В начале работы мы получили грант Европейской Комиссии, чтобы координировать объединение из семи групп, вместе выполнявших одно из первых исследований нейронных сетей памяти в гиппокампе. В конце 1990-х гг. это была девственная территория для ученых. Одной из задач было определить, как кодируется местоположение в гиппокампе. Со времени исследований Джона О'Кифа в 1971 г. было известно, что гиппокамп содержит клетки места, которые сигналят тогда и только тогда, когда животное находится в определенной локации. Но было неясно, возникают ли эти сигналы места в са*м*ом гиппокампе, или приходят туда извне. Для решения этого вопроса мы произвели внутри гиппокампа поражение, которое прерывало фазу выходящего сигнала цепи — CA1 — от более ранних этапов. К нашему удивлению, это не отменило кодирования места в CA1. Тогда мы должны были протестировать идею, что пространственный сигнал может приходить откуда-то еще, скорее всего, из окружающей коры, через соединения, которые обходили внутреннюю гиппокампальную цепь. Наиболее вероятным кандидатом была энторинальная кора, зона коры мозга, связанная основными прямыми связями с зоной CA1 гиппокампа.

Мы начали запись активности в этой области благодаря неоценимой помощи Менно Виттера, нейроанатома, который тогда работал в Свободном университете Амстердама, но позже переехал в Институт Кавли в Тронхейме. К тому времени Виттер проработал б*о*льшую часть соединений между энторинальной корой и гиппокампом и помог нам в тонком деле расположения электродов в нужном месте. К 2002 г. наша исследовательская группа расширилась, теперь в нее входила выдающаяся команда студентов, работающих с нами бок о бок в лаборатории и за компьютером.

Иногда научные открытия описываются как "Эврика!" — момент, когда исследователь вдруг понимает значимость того, что он или она нашли. В нашем случае это было не совсем так: мы не сразу поняли, что клетки, запись которых мы вели, были клетками решетки. Сначала мы заметили, что много энторинальных клеток генерировали спайки каждый раз, когда крыса шла в определенную точку, как клетки места в гиппокампе. Тем не менее каждая клетка имела много сигнальных

локаций. После просмотра сигнальных мест в достаточно большом окружении мы убедились, что эти места формируют своеобразный упорядоченный паттерн — шестиугольную решетку, очень похожую на устройство из шариков в китайской счетной доске. Каждая клетка представляла шарик решетки с реальными сигнальными локациями, отличающимися от клетки к клетке. Нейроны были организованы топографически таким образом, что размер полей решетки и расстояние между ними увеличивались в дорсально-вентральном направлении. Кроме того, клетки сохраняли сигнальные отношения, переходя из одного окружения в другое, это говорило о том, что мы были на пути к универсальному типу пространственной карты, паттерн активности которой во многих отношениях не учитывал мелкие детали окружающей среды. С их строгой последовательностью клетки решетки имели характеристики пространственной карты, которая не была обнаружена в гиппокампе.

Эти открытия были опубликованы в серии статей, начавшейся в 2004 г., всего через два года после того, как мы опубликовали исследование об отграничении гиппокампа. Сам паттерн решетки был опубликован в 2005 г. С тех пор мы продолжили исследовать, как работают клетки решетки, как они зарождаются и взаимодействуют с другими типами пространственных клеток. Еще многое нам предстоит найти. Клетки решетки помогли нам лучше понять нейронное представление пространства, но они также приоткрыли окно в самые сокровенные тайны работы мозга. Возможно, самое интересное в этом то, что шестиугольная структура генерируется самой корой. Во внешнем мире нет паттерна решетки, он вырабатывается самим мозгом. Поскольку паттерн является таким надежным и повторяющимся, он может вывести нас на путь понимания фундаментальных вычислений в коре.

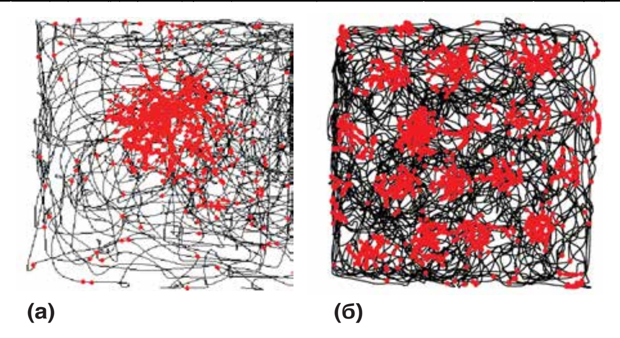


***Рис. 24.23.* Крысиная клетка места и клетка решетки.** Черные линии показывают путь, который проходила крыса в квадратном вольере. Красные точки отмечают местоположение крысы, связанное с нейронной активностью. (а) Клетка места в гиппокампе реагирует, когда крыса находится в одной части вольера. Это поле клетки места. (б) Клетка решетки в энторинальной коре активна, когда крыса находится во многих местах, которые образуют паттерн решетки. (*Источник:* [*Moser* et al., 2008, fig. 1])

Последние эксперименты говорят о том, что, возможно, клетки решетки содержатся и в энторинальной коре человека. Если вы мысленно проведете линии через центры горячих точек клеток решетки, как на рис. 24.23,

то заметите, что некоторыми осями можно соединить много горячих точек, например, диагональными линиями из нижнего левого угла в верхний правый угол. Если нарисованную линию затем повернуть по часовой стрелке, произойдет периодическое изменение в количестве связанных горячих точек. Это говорит о том, что, если крыса или человек будут ходить в разных направлениях, клетки решетки будут активироваться чаще и общая активность энторинальной коры будет больше в одних направлениях, чем в других. Эта идея была проверена Кристианом Деллером, Касвеллом Барри и Нилом Берджессом из Университетского колледжа Лондона с помощью фМРТ-визуализации мозговой активности субъектов во время навигации в виртуальной игре. Записи, сделанные в ходе этого умного эксперимента, показали синусоидальное изменение в силе фМРТ-сигнала энторинальной коры, когда испытуемые двигались в разных направлениях по отношению к часовой стрелке. Это подразумевает наличие клеток решетки у человека, которые имеют свои горячие точки, выстроенные аналогичным образом в пространстве.

Напомним, что энторинальная кора обеспечивает гиппокамп входящей информацией. Модели говорят о том, что поля места в гиппокампе могут возникать в результате суммирования входящих сигналов от клеток решетки. Единое поле места гиппокампального нейрона будет локацией, в которой упорядочиваются многочисленные входящие сигналы клеток решетки. Подобно клеткам места, клетки решетки продолжают посылать сигналы, когда животное находится в тех же локациях решетки, даже когда свет выключен. Это говорит о том, что реакция клетки – это не просто сенсорное рецептивное поле, и что она основывается на том, где, по представлению животного, оно сейчас находится. Взятые вместе клетки места, клетки решетки и другие нейроны гиппокампальной системы, проявляющие чувствительность к направлению головы, убедительно говорят о том, что эта область мозга высоко специализирована для пространственной навигации.

Функции гиппокампа помимо пространственной памяти

Исходя из информации о гиппокампе, полученной до этого момента, может показаться, что его роль очень просто охарактеризовать. Во-первых, мы увидели, что эффективность прохождения лабиринта с радиальными отсеками, которая требует памяти о месте расположения уже исследованных ответвлений, нарушается при поражениях гиппокампа. Во-вторых, реакции клеток места в гиппокампе, рассматриваемые вместе с клетками решетки в энторинальной коре, говорят о том, что эти нейроны специализированы для пространственной памяти. Это соответствует **теории когнитивной карты**, предложенной О'Кифом и его коллегой Линн

Надель, утверждающими, что гиппокамп специализируется на создании пространственной карты окружающей среды. В каком-то смысле нельзя отрицать, что гиппокамп, по крайней мере у крыс, играет важную роль в пространственной памяти.

Однако другие ученые утверждают, что это не единственное или не лучшее описание того, что делает гиппокамп. В своих начальных исследованиях с использованием радиального лабиринта Олтон описал нарушение рабочей памяти в результате поражения гиппокампа. Крысы не могли сохранять недавно полученную информацию об уже исследованных ответвлениях. Таким образом, рабочая память может быть одним из аспектов функции гиппокампа. Это объясняет то, почему крысы с поражениями не проходили по ответвлениям, в которых никогда не было пищи, но не могли запомнить ответвления, которые недавно посетили. Предположительно после обучения информация о не содержащих еду ответвлениях сохранялась в долговременной памяти, но рабочая память все же была необходима, чтобы не попадать в ответвления, где еда была уже съедена.

Другие теории построены на наблюдениях, что гиппокамп интегрирует или ассоциирует сенсорный сигнал поведенческой важности. Например, читая эту книгу, вы можете формировать воспоминания о многих вещах: конкретных фактах, иллюстрациях, которые бросаются в глаза, интересных отрывках, размещении материала на странице, а также информацию о звуках или событиях, происходящих вокруг вас во время чтения. Может быть, вы пытаетесь найти отрывок в книге путем поиска страницы, которая выглядит определенным образом. Другой распространенный пример заключается в том, как напоминание об одном предмете, например мелодии из старого телевизионного шоу, может потянуть за собой поток связанных ассоциаций – персонажей шоу, гостиной вашего дома, друзей, с которыми вы его смотрели, и так далее. Взаимосвязанность является ключевой особенностью хранения декларативной памяти.

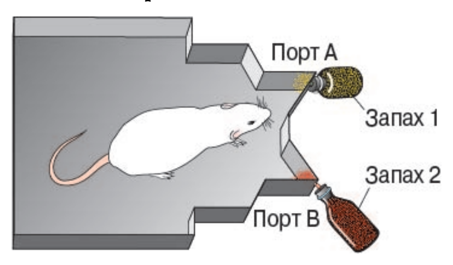


Рис. 24.24. **Эксперимент по распознаванию запахов, используемый для изучения реляционной памяти.** При наличии разных комбинаций запахов крысы были обучены двигаться в направлении порта, испускающего один запах, и избегать другого порта. (*Источник:* адаптировано из [*Eichenbaum* et al., 1988, fig. 1])

Распознавание запаха является примером участия гиппокампа в задачах, которые не полностью связаны с пространственной памятью. Для решения одной такой задачи клетка крысы содержала два порта, из которых животному подавались два разных запаха (рис. 24.24). Для каждой пары запахов животное было обучено идти к порту, испускающему один запах, и избегать другого порта. Исследователи обнаружили, что отдельные нейроны в гиппокампе стали избирательно реагировать на определенные пары запахов. Более того, нейроны конкретно реагировали на то, какой запах был в каком порту: они могли сильно реагировать на запах 1 в порту А и запах 2 в порту Б, но не на запахи, поменявшиеся местами. Это указывает на то, что реакции гиппокампальных нейронов связывают специфические запахи, их пространственное расположение и то, были ли они представлены отдельно или вместе. Также было показано, что поражения гиппокампа вызывают затруднения в решении этой задачи распознавания.

Давайте подведем итоги разных исследований гиппокампа, которые мы обсуждали. Во-первых, со времен Н.М. исследования указывают на то, что гиппокамп играет решающую роль в консолидации памяти о фактах и событиях. Много свидетельств говорят о том, что у грызунов и людей гиппокамп играет особо важную роль в пространственной памяти. В записях гиппокампальных нейронов человека иногда обнаруживается удивительная избирательность в отношении людей или объектов, с которыми мы знакомы. Наконец, клетки гиппокампа, вероятно, образуют ассоциации между сенсорными стимулами, даже когда информация не касается пространства. Нитью, проходящей через эти исследования, является мысль, что гиппокамп связывает вместе разные переживания. Он получает огромный спектр сенсорных входов и может создавать новые воспоминания путем интеграции различных сенсорных переживаний, связанных с событием (например, музыкальная мелодия телевизионного шоу связана с воспоминаниями о людях и месте). Также гиппокамп может быть важен для построения или улучшения воспоминаний путем присоединения нового сенсорного сигнала к существующим знаниям. Считается, что информация из клеток решетки в энторинальной коре обеспечивает для гиппокампа информацию типа “где”, в то время как прочая информация к нему содержит информацию типа “что”. Нейронные ассоциации, построенные, а затем консолидированные в гиппокампе, могут эффективно создавать воспоминания о том, “что произошло где-то”.

Консолидация памяти и хранение энграмм

Существуют убедительные свидетельства о том, что формирование декларативной памяти включает систему взаимосвязанных структур мозга, которые получают сенсорную информацию, создают ассоциации между соответствующей информацией, консолидируют заученную информацию и хранят энграммы для последующих воспоминаний. Компоненты этой системы включают гиппокамп, зоны коры вокруг гиппокампа, промежуточный мозг, неокортекс и многие другие структуры. Вопросы, которые мы хотим сейчас рассмотреть, включают время этих процессов: "Когда и где хранятся воспоминания в постоянной форме? Сколько времени нужно, чтобы воспоминания стали "постоянными"? Меняются ли энграммы с течением времени? Может ли последующий опыт изменить, усилить или ослабить воспоминания?"

Стандартная модель консолидации и модель множественных следов

Со времени Н.М. взгляд на консолидацию и хранение памяти развился в то, что стали называть **стандартной моделью консолидации памяти**. Согласно этой модели информация поступает через зоны новой коры, связанные с сенсорными системами, а затем посылается в среднюю височную долю для обработки (в частности, гиппокампальной системой). Как мы более подробно обсудим в главе 25, изменения в синапсах создают след памяти в ходе процесса, иногда называемого **синаптической консолидацией** (рис. 24.25, *а*). После синаптической консолидации или частично совпадая с ней во времени, происходит **системная консолидация**, при которой энграммы постепенно распределяются по разным зонам неокортекса (рис. 24.25, *б*). Именно в разных зонах неокортекса и хранятся постоянные энграммы. До системной консолидации для извлечения памяти требуется гиппокамп, но после завершения системной консолидации гиппокамп становится больше не нужен.

Многие наблюдения о формировании памяти согласуются со стандартной моделью, но возникали вопросы о том, является ли она самым точным описанием консолидации. Ключевым моментом является продолжительность ретроградной амнезии. Например, в первых описаниях амнезии Н.М. говорилось о том, что его ретроградная амнезия распространялась на несколько лет назад. Это объяснялось тем, что синаптическая консолидация быстро заканчивается, но для завершения системной консолидации требуются годы и потерянные ретроградные воспоминания Н.М. были "недоготовленными" (т.е. энграммами, все еще зависимыми от гиппокампа). Более поздние исследования, изучавшие ретроградную амнезию Н.М. подробнее, пришли к выводу, что она простирается назад на десятилетия.

Возможно, системная консолидация – очень медленный процесс, занимающий десятилетия. Тем не менее некоторые ученые задались вопросом, была ли она целесообразна для видов, представители которых не так давно жили всего несколько десятилетий. Чтобы еще более усложнить данный вопрос, следует отметить, что более поздние исследования Н.М. показали наличие у него ретроградной амнезии на эпизодические воспоминания, которая распространялась практически на всю его жизнь. Это означало, что гиппокамп, возможно, в сочетании с другими медиальными височными структурами, может быть связан с воспоминаниями о всей жизни.

Были предложены альтернативы стандартной модели, в первую очередь, **многоследная модель консолидации**, представленная Линн Надель из Университета Аризоны и Моррисом Московичем из Университета Торонто. Многоследная модель была предложена в качестве способа избежать необходимости в многолетнем процессе системной консолидации, который должна была учитывать стандартная модель для расширенных ретроградных амнезий. Если повреждение гиппокампа разрушает эпизодические воспоминания, уходящие в прошлое на десятилетия или на всю жизнь, то, вероятно, гиппокамп всегда участвует в хранении памяти. Другими словами, системная консолидация никогда не переносит энграммы в неокортекс полностью.

Согласно этой теории энграммы задействуют неокортекс, но более старые воспоминания затрагивают помимо прочего и гиппокамп (рис. 24.25, *в*). Термин "многоследная" указывает на способ, которым модель позволяет ретроградной амнезии, возникшей в результате повреждения гиппокампа, иногда градуировать во времени. Предположение заключается в том, что каждый раз, когда извлекается эпизодическое воспоминание, это происходит в контексте, отличающемся от первоначального опыта, и восстановленная информация сочетается с новым сенсорным вводом, чтобы сформировать новый след памяти, затрагивающий как гиппокамп, так и неокортекс. Такое создание многочисленных следов памяти, по-видимому, дает ей более прочную основу и облегчает процесс воспоминания. Поскольку для поиска требуется гиппокамп, полная потеря гиппокампа должна вызывать ретроградную амнезию для всех эпизодических воспоминаний, независимо от того, какого они срока давности. Если существует частичное повреждение, то неповрежденными будут оставаться те воспоминания, у которых есть множественные следы. Поскольку старые воспоминания вспоминаются чаще, чем недавние, они с большей вероятностью переживут повреждение гиппокампа, и это приведет к образованию временного градиента в ретроградной амнезии. Достаточно будет сказать, что в настоящее время нет единогласного мнения экспертов по поводу оценок градиентов ретроградной амнезии и действенности различных моделей консолидации.

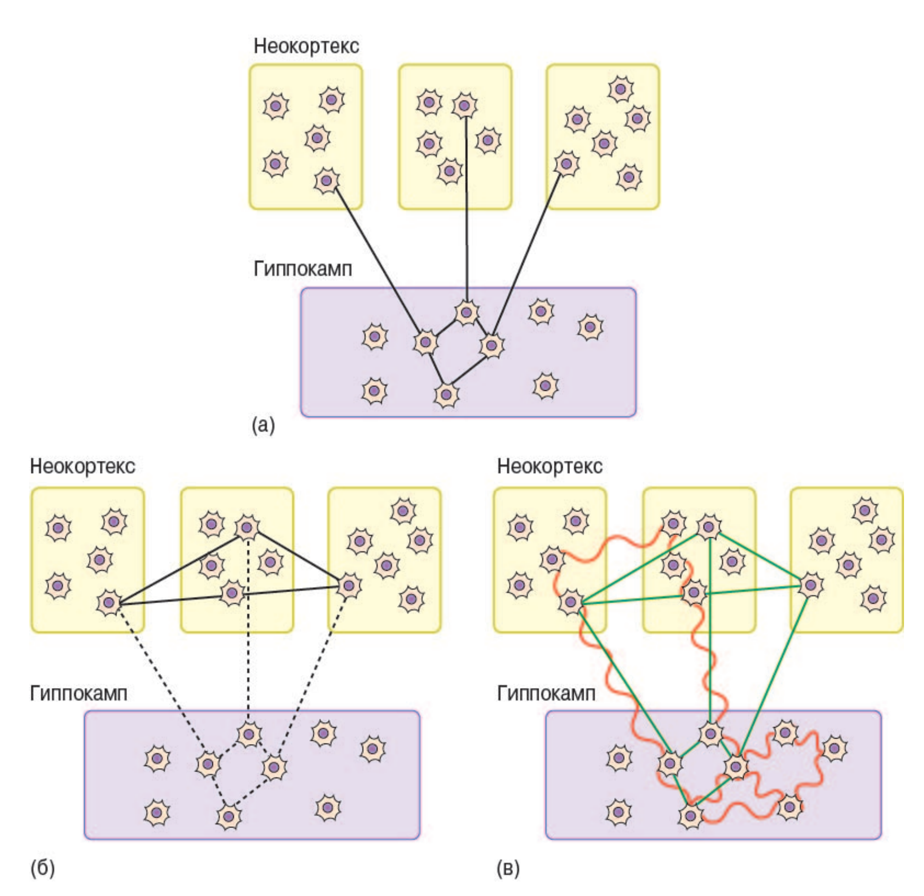


Рис. 24.25. **Две модели консолидации памяти.** (а) Как в стандартной, так и в многоследной модели, формирование памяти инициируется изменениями синапсов в гиппокампе. На этой схеме нейроны гиппокампа взаимодействуют с нейронами в трех разных зонах неокортекса. (б) В стандартной модели след временной памяти формируется в гиппокампе в ходе синаптической консолидации, а энграммы позже переходят в неокортекс в процессе системной консолидации. Со временем память больше зависит от связей в неокортексе (сплошные линии) и меньше от гиппокампа (пунктирные линии). (в) В многоследной модели энграммы эпизодических воспоминаний всегда затрагивают гиппокамп и неокортекс (все линии сплошные). Красные и зеленые линии указывают на два следа для одного воспоминания, выполненного в немного разных сенсорных контекстах

Реконсолидация

В 1968 г. в докладе, опубликованном Джеймсом Мисанином, Ральфом Миллером и Дональдом Льюисом из Университета Рутгерса было сделано удивительное заключение, что воспоминания могут быть изменены или выборочно стерты даже после того, как они были консолидированы. С точки зрения стандартной модели это было неожиданным заключением, потому что воспоминания должны быть чувствительны к нарушению вследствие, например, электросудорожной терапии (ЭСТ), только до консолидации. После консолидации воспоминания должны быть стабильными и фиксированными. На самом деле для измерения продолжительности консолидации было использовано изменение времени между переживанием и ЭСТ. В эксперименте Мисанина и его коллег крыс учили реагировать на громкий шум, за которым следовал удар током в лапу (не путайте удар током в лапу с ЭСТ на голове). Это пример классического обучения, при котором удар током по лапе является безусловным стимулом (БС), а громкий шум является условным стимулом (УС). Впоследствии обученные крысы стали бояться удара, когда слышали шум. После громкого шума необученные крысы быстро вылизывали воду из питьевой трубки, но обученные животные пили намного медленнее, что свидетельствовало о том, что они боялись удара током. Если животное было обучено, но немедленно получало электрический разряд, то на следующий день оно быстро вылизывало воду, как будто никогда не было обучено. Это свидетельствует о ретроградной амнезии обучения. Если между обучением и ударом тока была задержка в 24 часа, ослабление страха не происходило. Видимо, за 24 часа воспоминание о страхе было консолидировано, и амнезия обучения больше не могла быть вызвана ЭСТ.

На второй день эксперимента предположительно после консолидации памяти о страхе некоторым из обусловленных животных сразу же после ЭСТ был представлен громкий шум. На третий день эксперимента крысы были протестированы еще раз. Удивительно, но те из них, которые получили комбинацию громкого шума и удара током во второй день, вылизывали воду так же быстро, как и крысы, которые получили ЭСТ в первый день сразу после обучения (т.е. животные с амнезией, которые не боялись громкого шума). Они также вылизывали гораздо больше воды, чем крысы, получавшие удар током на второй день, но без громкого шума. Эти результаты говорят о том, что звук на второй день реактивировал память о страхе, и уже реактивированная эта память была стерта ЭСТ. Если память не была реактивирована (животные, которые на второй день получили ЭСТ, но без громкого звука), то ЭСТ не действовало. Значение этого исследования очень важно, поскольку означает, что реактивация памяти действенна, только если она имела место сразу после того, как память была сформиро-

вана вначале (до консолидации). По этой причине эффект реактивации называется **реконсолидацией.**

В последние годы возрос интерес к реконсолидации, которая, вероятно, происходит и в человеческой памяти. Первый эксперимент с крысами на консолидацию включал процедурное обучение (классическое обучение), но оказалось, что реконсолидация наблюдается и в человеческой эпизодической памяти. В одном эксперименте студентам колледжа дали задание запомнить 20 предметов (например, шар, карандаш, ложка), которые им показывали по одному, а затем складывали в корзину. Каждый студент пробовал вспомнить все предметы, пока не называл, по крайней мере 17 из них. День спустя, предположительно после консолидации памяти некоторым из студентов сделали напоминание, показав им пустую корзину и попросив описать то, что произошло накануне, без называния предметов. Цель состояла в том, чтобы тонко реактивировать воспоминания, возможно, открывая их для реконсолидации. Контрольная группа студентов не получила такого напоминания, чтобы они не реактивировали свои воспоминания первого дня. Затем на второй день двум группам студентов, тем, что получили напоминание, и тем, что не получили его, было предложено запомнить второй набор из 20 предметов. Наконец, на третий день эксперимента всем субъектам было предложено вспомнить предметы из первого набора, представленного в первый день обучения.

В среднем субъекты вспоминали примерно восемь предметов из списка первого дня, независимо от того, получали ли они напоминание на второй день, или нет. Интересным открытием было то, что испытуемые, получившие напоминание на второй день, "случайно" включили в свои воспоминания некоторые из предметов второго дня (в среднем пять предметов), тогда как такие включения редко происходили у субъектов, не получивших напоминание на второй день. Основываясь на этом эксперименте и некоторых других его вариациях, можно сделать вывод, что напоминание могло послужить реактивацией консолидированных воспоминаний первого дня, делающих их снова лабильными. Затем эти воспоминания были повторно реконсолидированы на второй день, ошибочно смешиваясь с новой сенсорной информацией, касающейся предметов второго дня. Были проведены различные эксперименты, выявляющие реконсолидацию у людей, они показали активность гиппокампа даже в условиях реактивации. Очевидно, когда мы восстанавливаем воспоминание, оно становится подверженным изменениям и реконсолидации. Это захватывающее открытие имеет глубокие последствия для лечения посттравматического стресса, связанного с неприятными воспоминаниями, и даже для проверки достоверности наших обычных воспоминаний (врезка 24.4).



Врезка 24.4. Это интересно

Внесение ложных и стирание плохих воспоминаний

Если реконсолидация может изменить существующие воспоминания, как вообще мы можем быть уверенными, что помним то, что было? Это похоже на научную фантастику, но имеются данные о том, что уже консолидированные воспоминания могут быть изменены, а воспоминания о событиях, никогда не существовавших, могут быть внедрены в мозг.

Эксперименты, тестирующие способность выстраивать воспоминания, в основном проводились на мышах. В опасных ситуациях мышь "застывает" на месте — реакция, напоминающая своего рода "притворство мертвым", — чтобы не быть обнаруженной или съеденной хищником. В лабораторном эксперименте мышь помещают в коробку, которую животное может распознавать по ее внешнему виду и запаху. Когда мышь заходит в коробку, она получает удар электротоком по лапам. Если мышь вынуть из коробки и вернуть туда на следующий день, она застынет в ожидании электрошока, когда узнает коробку, даже если удар не последует. Животное не застынет, если его поместить в совершенно другую коробку, это указывает на то, что у него сформировалась память, связывающая электрический разряд только с той коробкой, где оно его получило.

Команда ученых из Массачусетского технологического института недавно использовала трансгенных мышей в умном варианте такого эксперимента по формированию страха с целью изучения податливости воспоминаний. Мыши исследовали коробку, и небольшой процент нейронов гиппокампа стал активироваться зрительными и обонятельными переживаниями, связанными с коробкой. Что особо важно, эти трансгенные животные имели химический переключатель, позволяющий ученым, по существу, включать и выключать их так, чтобы активные нейроны экспрессировали или не экспрессировали каналородопсин-2 (ChR2), как было описано в главе 4. Нейроны с ChR2 могли затем быть активированы путем воздействия на них синего света. С такими возможностями экспериментальная процедура проходила, как показано на рисунке (рис. А).

1. В первый день помещаем животных в коробку А с включенными маркерами активности клеток так, чтобы нейроны, активированные сенсорной стимуляцией из коробки А, экспрессировали ChR2. Электрический разряд не подается, и животные не застывают в коробке А.

2. На второй день подвергаем животных различным сенсорным контекстам коробки Б. В этот день клеточный маркер выключен, поэтому ChR2 не экспрессируется в нейронах гиппокампа, активированных контекстом коробки Б. Пока животные находятся в коробке Б, синий свет поступает в гиппокамп по тонкому оптоволоконному кабелю, реактивируя нейроны из предыдущего дня, которые закодировали сенсорную информацию, связанную с коробкой А. Одновременно с этим наносится удар электричеством. Помните, что все это происходит, когда животное находится в коробке Б. Предположение заключается в том, что реактивированная память о коробке А будет консолидирована на второй день таким образом, что свяжется с болезненным ударом током.

3. Момент истины! На третий день мышь снова помещают в коробку А, и, как и предполагалось, она застывает, хотя на самом деле не испытывает электрического удара в коробке А. Когда животное помещают в незнакомый контекст, коробку В, оно не застывает.

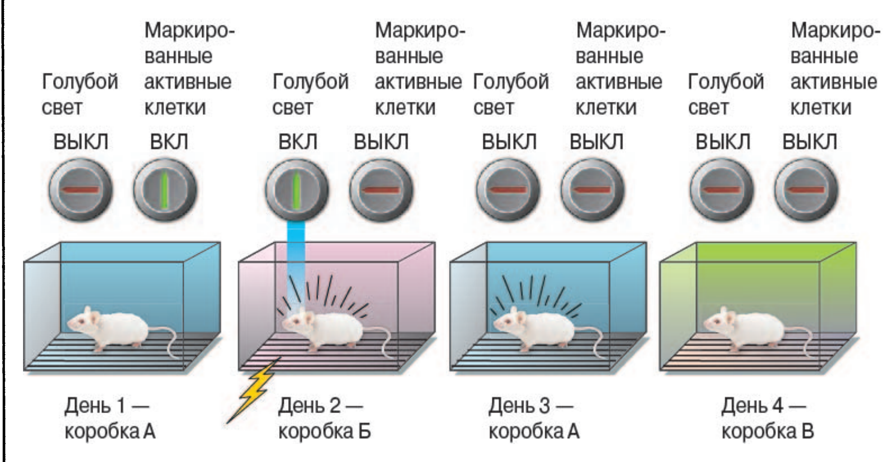


Рис. А

Похоже, что было создано ложное воспоминание о том, что животное боится коробки А, хотя удар током был получен только в коробке Б. Отсутствие застывания в коробке В указывает на то, что ложная память является специфичной касательно коробки А, предположительно потому, что нейроны, кодирующие информацию о коробке А, были реактивированы синим светом, пока животное находилось в коробке Б. Наверное, вы слышали о людях, осужденных за преступления на основании показаний очевидца и позже освобожденных из тюрьмы на основании данных ДНК, доказывающих их невиновность. Видимо, память подводила очевидца. Можно ли в некоторых случаях добиться этого, обучая свидетелей таким образом, что выученная информация взаимодействует и реконсилидируется с воспоминаниями о произошедшем преступлении? Данное исследование изучает условия, при которых может произойти реконсолидация; результаты могут сильно повлиять на судебную систему и нашу способность доверять своим собственным воспоминаниям.

Если мы сможем изменить воспоминания после того, как они были консолидированы, возможно, будет найден способ лечения людей от воспоминаний, которые их преследуют. У всех нас есть постыдные моменты, которые мы хотели бы забыть, но воспоминания некоторых людей настолько тревожны, что мешают их повседневной жизни. При посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР) перенесенное ранее травматическое событие оказывает сильное негативное влияние на последующее поведение, настроение и социальное взаимодействие даже в неопасных ситуациях. Примером является стресс и страх, преследующие ветерана войны в повседневной жизни еще долгое время после окончания войны. Что, если будет найден способ стереть или хотя бы ослабить

такие неприятные воспоминания? Исследования, изучающие этот вопрос, предполагают, что это возможно.

Один из подходов использует наблюдение, что введение антагониста бета-адренорецепторов пропранолола сразу после травмирующего события ослабляем физиологические реакции (например, частоту сердечных сокращений) при последующем воспоминании о событии. Считается, что пропранолол может противодействовать влиянию гормонов стресса, как правило, активирующихся при переживании страха. К сожалению, как правило, невозможно контактировать с кем-то сразу после травмирующего опыта. Важный вопрос в потенциальной терапии ПТСР — можно ли использовать реконсолидацию, чтобы ослабить травматическое воспоминание после события. В одном исследовании, попытавшимся ответить на этот вопрос, люди, страдающие хроническим ПТСР, были проинструктированы описать травму, которую они пережили. Одновременно с этим они принимали либо пропранолол, либо плацебо. Неделю спустя, когда их попросили вспомнить травматическое событие, физиологические реакции у людей, которым давали пропранолол, были слабее, чем в группе плацебо. Возможно, введение лекарств во время реактивации памяти привело к реконсолидации памяти с ослабленным эмоциональным воздействием. Обратите внимание, что в этом случае лечение пропранололом влияет на эмоциональную значимость памяти, а не на саму декларативную память.

Мы не знаем, испытывают ли мыши ПТСР, но недавние исследования Цай и ее коллег из Массачусетского технологического института попытались уменьшить неприятные воспоминания у мышей, ориентируясь на нейронную пластичность, а не на физиологию всего тела, как в случае с пропранололом. Как и в экспериментах, рассмотренных ранее, мышей заставляли бояться громкого звука, связывая звук с электрическим разрядом по лапам. Позже, когда мыши слышали звук, они замирали в страхе, даже если не испытывали удара электричеством. Обычный способ уменьшить силу реакции страха — это повторно подвергать мышь звуку без электрического удара (аналогично лечению людей с ПТСР, при котором они восстанавливают травматическое воспоминание в безопасной обстановке). Было обнаружено, что такая терапия затухания у мышей снижает или устраняет страх, связанный с камерой, если терапия начинается через один день после травматического опыта, но не позже, чем через 30 дней. Изучая отложенное лечение ПТСР у людей, Цай с коллегами стремились уменьшить воспоминания у мышей через месяц после удара электрическим током — в период, когда одна лишь успокаивающая терапия была неэффективна. Это было достигнуто путем объединения вызывающего страх звука и приема препарата, который подавляет фермент HDAC2 (гистондеацетилаза-2). Было обнаружено, что этот фермент, который выключает гены нейропластичности в ядрах нейронов (обсуждается в главе 25), не является активным в день после электрического шока, но становится активным через месяц. Подавляя HDAC2, он активировал гены пластичности позднее. С помощью активных генов и оживленных громким звуком травмирующих воспоминаний было возможным реконсолидировать воспоминание в менее пугающей форме. Всего после одной дозы мышь больше не застывала, когда слышала звук. Мы не знаем, сработает ли этот или связанный с ним подход при лечении ПТСР у человека, но есть надежда, что реконсолидация памяти может быть использована для облегчения симптомов этого расстройства.

Дополнительная литература

1. Brunet A., Orr S.P., Tremblay J., Robertson K., Nader K., Pitman R.K. 2008. Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research* 42: 503–506.
2. Graff J., Joseph N.F., Horn, M.E., Samiei A., Meng J., Seo J., et al. 2014. Epigenetic priming of memory updating during reconsolidation to attenuate remote fear memories. *Cell* 156: 261–276.
3. Ramirez S., Liu X., Lin P., Suh J., Pignatelli M., Redondo R.L., et al. 2013. Creating a false memory in the hippocampus. *Science* 341: 387–391.

ПРОЦЕДУРНАЯ ПАМЯТЬ

До этого времени мы фокусировались на системах мозга, участвующих в формировании и хранении декларативной памяти, частично потому, что декларативная информация – это то, что мы обычно имеем в виду, когда говорим, что что-то помним. Кроме этого, однако, недекларативная память имеет сложную нейронную основу, потому что в разных ее типах, похоже, задействованы разные структуры мозга. Как показано на рис. 24.1, разные виды недекларативной памяти, вероятно, задействуют разные части мозга. В качестве примера недекларативной памяти мы рассмотрим данные, подтверждающие участие полосатого тела в навыке обучения и процессуальной памяти.

Вспомните из главы 14, что базальные ганглии важны для управления произвольными движениями. Два элемента базальных ганглиев, хвостатое ядро и скорлупа в совокупности называются **полосатым телом**. Полосатое тело расположено в стратегическом месте, в моторной петле, получающей входящий сигнал из лобной и теменной коры и отправляющей информацию в ядра таламуса и корковые зоны, участвующие в движении. Несколько доказательных линий в исследованиях грызунов и людей позволяют предположить, что полосатое тело имеет решающее значение для процедурной памяти, участвующей в формировании поведенческих привычек.

Полосатое тело и процедурная память у грызунов

Амнезия, которой страдал Н.М., была удивительной отчасти потому, что он был в состоянии научиться новым навыкам, несмотря на полную неспособность формировать новые декларативные воспоминания. На самом деле это одна из самых веских причин предполагать, что процедурная память использует другие цепи. На модели амнезии у обезьян мы видели, что формирование новых декларативных воспоминаний может быть нарушено, если сделать небольшие повреждения в ринальной коре медиаль-

ной височной доли. Такое повреждение оказывает относительно слабое влияние на процедурную память, отсюда возникает очевидный вопрос: существуют ли аналогичные поражения, которые нарушали бы процедурную память, но не затрагивали декларативную память? У грызунов такой эффект имеют поражения полосатого тела.

В одном исследовании крысы должны были выучить два варианта радиального лабиринта с отсеками. Первой разновидностью была стандартная версия, описанная ранее, в которой крыса училась двигаться как можно эффективнее при извлечении пищи из каждого отсека лабиринта с едой. При второй разновидности маленькие лампы освещали одно или несколько ответвлений, содержащих еду, а ответвления, где не было еды, оставались неосвещенными. Свет мог включаться или выключаться в любое время. В этом случае оптимальной производительностью считалось, когда животное продолжало возвращаться, чтобы получать пищу из освещенных отсеков до тех пор, пока они были освещены, и избегать отсеков, которые никогда не освещались. Стандартное задание с лабиринтом было разработано так, что требовало использования декларативной памяти. Версия задания с освещением должна была опираться на процедурную память из-за постоянной связи между наличием пищи и включенными лампами. Крыса не должна была помнить, какой отсек она уже исследовала, просто должна была быть сформирована привычка, основанная на ассоциации света с пищей. Выполнение крысой задания с освещением было аналогично сформированным привычкам Н.М., например зеркального рисования.

На эффективность исполнения каждой из двух версий прохождения лабиринта с радиальными отсеками влияли два разных типа поражения головного мозга. Если была повреждена гиппокампальная система (в данном случае с поражением свода, который передает выходящую информацию из гиппокампа), эффективность была хуже в случае стандартного лабиринта, но оставалась относительно нормальной при версии с освещением. И наоборот, поражение в полосатом теле ухудшало эффективность задания с освещением, но мало влияло на стандартное задание. Эта “двойная диссоциация” места поражения и поведенческого нарушения говорит о том, что полосатое тело является частью системы процедурной памяти, но не имеет решающего значения для формирования декларативных воспоминаний.

Записи, проведенные в полосатом теле крысы, в других экспериментах показали, что реакции нейронов изменились, когда животное выучило процедуру, связанную с пищевой наградой. В простом задании с Т-образным лабиринтом крыс помещали в конце одного отсека Т-лабиринта, и когда они двигались в направлении от конца отсека, подавался звук (рис. 24.26, *а*). Низкий звук использовался для обучения животного поворачивать влево, в следующий отсек Т-лабиринта, чтобы получить вознаграждение в виде

шоколадки, а высокий тон использовался, чтобы обучить животное поворачивать вправо, чтобы получить награду. На рис. 24.26, *б* показан процент нейронов, которые реагировали, когда животное находилось на нескольких стадиях задания: исходной позиций, подачи звука, поворота в ответвление с наградой и достижение награды.

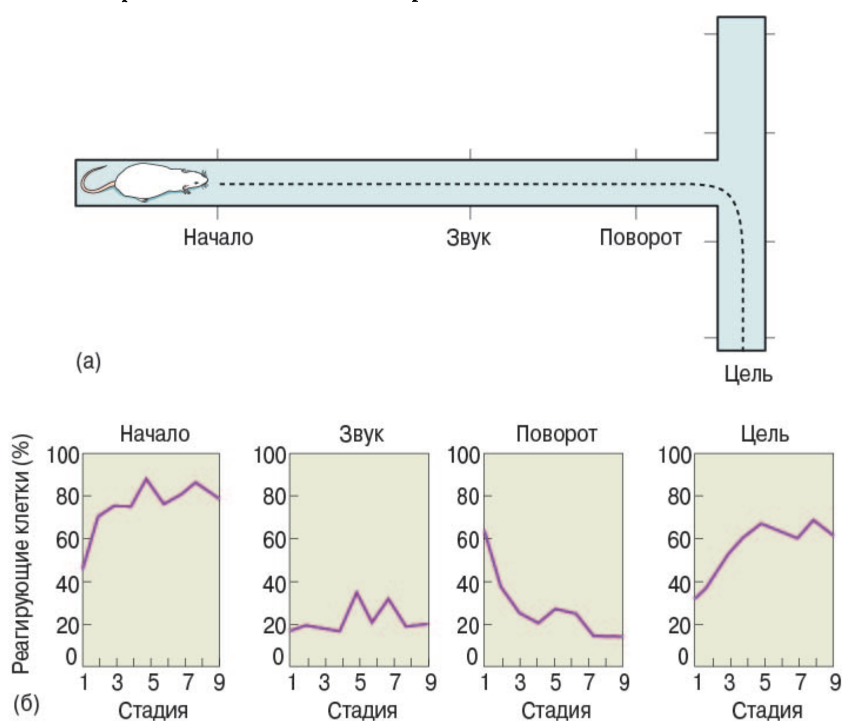


Рис. 24.26. **Изменение реакций в полосатом теле крыс во время формирования привычки.** (а) Крыса начинает двигаться с конца длинного отсека Т-образного лабиринта и поворачивает влево или вправо в зависимости от высоты тона звука. (б) Процент нейронов, которые реагируют во время выполнения нескольких этапов задания: исходное положение, подача звука, поворот в ответвление с наградой и получение награды (цель). Каждый этап обучения и освоения лабиринта состоял из 40 пробегов по лабиринту. На этапах обучения и освоения лабиринта большее число клеток реагирует на начало и цель и меньше на поворот. (*Источник:* адаптировано из [*Jog* et al., 1999, fig. 1-2])

Когда крысы впервые выполняли задание (стадия 1), самый высокий процент нейронов реагировал, когда животные поворачивали в отсек с наградой. Тем не менее на более поздних этапах эксперимента, по мере обучения и тестирования, этот процент значительно снижался. Когда крысы освоили процедуру, все больше нейронов стали реагировать на начальном и заключительном этапе. Кроме того, все большее число нейронов

реагировало во время прохождения более чем одной стадии задачи. Одна из возможных интерпретаций этих изменений в паттернах реакций – эти изменения отражают формирование навыка, в котором полосатое тело кодирует последовательность действий, инициируемых ситуацией с Т-лабиринтом. В настоящее время это только гипотеза, но она является интригующей из-за связи с полосатым телом, которое получает высоко обработанную сенсорную информацию и рассылает сигналы, участвующие в моторных реакциях.

Формирование навыков у людей и приматов

Исследования на обезьянах показали, что влияние избирательных поражений головного мозга на память сопоставимо у грызунов и приматов. У приматов наблюдается аналогичная разность эффектов при поражении гиппокампальной системы и полосатого тела. Как мы уже видели, поражения медиальной височной доли значительно ухудшают решение отложенной задачи на несоответствие образцу, использующей декларативную память. Однако рассмотрим другую задачу, в которой животное многократно наблюдает два визуальных стимула, например квадрат и крест, и должно научиться ассоциировать пищевое вознаграждение только с крестом (так называемое инструментальное обучение). Этот вид формирования привычки относительно независим от медиальных височных поражений. Сохранение формирования такой привычки у обезьян даже после поражения свода аналогично сохранению способности крысы добывать пищу в зависимости от света над ответвлением лабиринта.

Поражения у обезьян, включающие полосатое тело или входы в него, полностью отличаются от медиальных височных поражений. Когда повреждено полосатое тело, это не влияет на решение задачи DNMS, это показывает, что формирование декларативной памяти все еще возможно и животное способно различать зрительные стимулы. Но когда полосатое тело повреждено, животное не может сформировать навык постоянно извлекать пищу, связанную с одним, а не другим зрительным стимулом. Повторяющееся появление той же фиксированной ситуации стимул-вознаграждение, похоже, не меняет картины. Таким образом, как представляется, существует несколько разных анатомических систем для декларативной и процедурной памяти, и такое поведение, как формирование навыка, использует полосатое тело.

Отдельные заболеваний у людей поражают базальные ганглии, и некоторые их воздействия на память, похоже, говорят о роли полосатого тела в процедурной памяти. Например, болезнь Хантингтона убивает нейроны во всем мозге, но эпицентром атаки является полосатое тело. Доказано, что у пациентов с болезнью Хантингтона есть сложности с обучением задачам,

в которых моторная реакция связана со стимулом. Хотя эти люди обычно страдают моторной дисфункцией, трудности в формировании навыка стимул-реакция не коррелируют с серьезностью двигательных нарушений, что говорит о том, что это является независимым следствием заболевания.

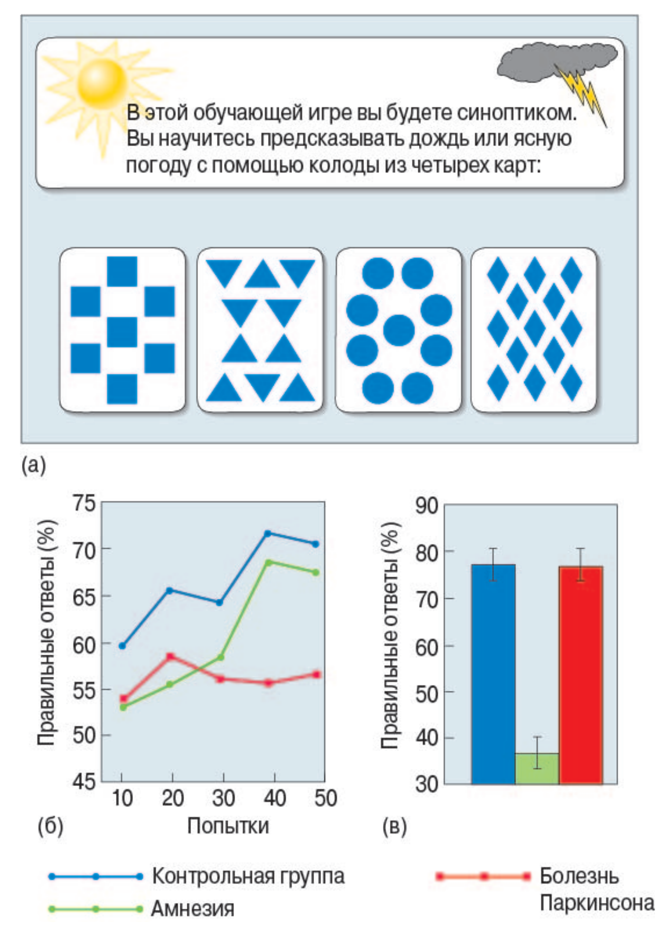


***Рис. 24.27.* Решение пациентами с амнезией и болезнью Паркинсона двух задач на запоминание.** (а) Были представлены четыре сигнальные карты со значками, обозначающими солнце или дождь в различных комбинациях. На основании повторного показа комбинаций пациенты должны были научиться предсказывать солнце или дождь, исходя из ассоциаций. (б) После ряда попыток контрольные испытуемые и пациенты с амнезией улучшили решение ассоциативной задачи. Пациенты с Паркинсоном показали слабое улучшение. (в) С тестом (опросником) на формирование декларативной памяти пациенты с болезнью Паркинсона справлялись аналогично контрольным испытуемым, а пациенты с амнезией показали сильные отклонения. (*Источник:* адаптировано из [*Knowlton* et al., fig. 1-2])

Еще одно свидетельство участия полосатого тела в формировании навыков исходит из сравнения пациентов с болезнью Паркинсона с пациентами с амнезией. Как мы видели в главе 14 (том 2), болезнь Паркинсона характеризуется дегенерацией проекций из черной субстанции в полосатое тело. В одном исследовании испытуемые были протестированы на решение двух задач. В первой задаче пациенты видели один, два или три из четырех возможных знаков в одной из 14 возможных комбинаций. Затем им предстояло угадать, была ли эта комбинация случайно связана с прогнозом солнечной или дождливой погоды (рис. 24.27, *а*). Для каждого пациента экспериментатор устанавливал разные вероятности ассоциаций разных знаков с солнцем или дождем. Когда им говорили, что они делали правильное или неправильное предположение о прогнозе погоды, пациенты медленно выстраивали ассоциации между знаками и погодой. Смысл этого задания состоял в том, чтобы сформировать привычку стимул-реакция. Во втором задании, проверяющем декларативную память, пациенты отвечали на вопросы с несколькими вариантами ответов о появляющихся знаках на компьютерном экране.

Пациенты с болезнью Паркинсона испытывали большие трудности с обучением задаче прогнозирования погоды (рис. 24.27, *б*), но на нормальном уровне справлялись с опросником, основанным на декларативной памяти (рисунок 24.27, *в*). И, наоборот, пациентам с амнезией было несложно научиться классифицировать предсказания погоды, но они гораздо хуже, чем пациенты с болезнью Паркинсона или нормальные контрольные субъекты, заполняли опросник. Эти результаты говорят о том, что у людей полосатое тело участвует в процедурной памяти как часть системы, отличающейся от медиальной височной системы, которая задействована в декларативной памяти.

РЕЗЮМЕ

Человеческий мозг, в отличие от компьютера с конечным числом соединений, постоянно меняется в результате приобретаемого опыта. Мы используем рабочую память, чтобы временно удерживать информацию, а паттерны сенсорных сигналов, получаемые из отдельных наших переживаний, собираются в постоянные энграммы. Когда вы были ребенком, возможно, вы научились делать сальто, и последовательность этих движений бессознательно хранится, чтобы быть использованной когда-нибудь еще после того головокружительного периода жизни. Вы изучили структуру мозга и теперь способны произвести впечатление на свою тетушку, сделав беглую зарисовку продолговатого мозга. Мы не можем точно идентифицировать нейроны и синапсы, вовлеченные в хранение недекларативной

или декларативной памяти, но исследования приближают нас к их разгадке. Нам известно, что обучение и память связаны с изменениями, широко представленными во всем мозге. Структуры медиальной височной доли и промежуточного мозга играют решающую роль в консолидации памяти, а энграммы хранятся в неокортексе с помощью взаимодействия с гиппокампом и другими структурами. Точное определение вклада каждой структуры мозга в обучение и память все еще остается сложной задачей для исследователей.

Мы видели, что воспоминания могут быть классифицированы на основе их продолжительности, вида хранящейся информации и задействованных структур мозга. Первые исследования мозга основывались на интерпретации влияний его поражений на амнезию. Из одного только случая Н.М. было получено огромное количество данных о памяти в человеческом мозге. Существование отдельных типов памяти и тот факт, что при амнезии один тип может быть нарушен, не затрагивая другие, указывает на то, что в ее хранении задействованы несколько систем мозга. Более современные исследования используют визуализацию человеческого мозга и молекулярно-генетические методы для изучения формирования памяти и выявления временной обработки и многочисленных систем. Даже есть надежда, что однажды будет найдено лекарство, которое сильно уменьшит вредные последствия травматических воспоминаний.

В этой главе мы сосредоточились на вопросах о том, где хранятся воспоминания и как взаимодействуют разные структуры мозга. Но что является физиологической основой хранения памяти? Когда мы пытаемся вспомнить номер телефона, прерывание может заставить нас забыть его, что говорит о том, что первоначально воспоминания удерживаются в особенно хрупкой форме. Долговременная память намного надежнее; она может справиться с прерыванием, анестезией, нормальными жизненными стрессами и травмами. Из-за ее прочности принято считать, что в конечном итоге воспоминания хранятся в структурных изменениях мозга. Природа этих структурных изменений в мозге является предметом обсуждения в главе 25.



Ключевые термины

Типы памяти и амнезия
обучение
память
декларативная память
недекларативная память
процедурная память
неассоциативное обучение
привыкание
сенсибилизация
ассоциативное обучение
классическое обучение (обусловливание)
инструментальное обучение (обусловливание)
долговременные воспоминания
кратковременные воспоминания
консолидация памяти
рабочая память
амнезия
ретроградная амнезия
антероградная амнезия

Рабочая память
префронтальная кора
латеральная интрапариетальная кора (зона LIP)

Декларативная память
энграмма
след памяти
клеточный ансамбль
гиппокамп
энторинальная кора
периринальная кора
парагиппокампальная кора
свод
отложенная задача на несоответствие образцу
опознающая память
синдром Корсакова
водный лабиринт Морриса
клетка места
клетка решетки
теория когнитивной карты
стандартная модель консолидации памяти
синаптическая консолидация
системная консолидация
многоследная модель консолидации
реконсолидация

Процедурная память
полосатое тело



Обзорные вопросы

1. Если вы пытаетесь вспомнить, сколько окон в вашем доме, мысленно переходя из комнаты в комнату, какую память вы используете – декларативную, процедурную или ту и другую?
2. Какой эксперимент нужно провести, чтобы найти место в мозге, используемое людьми для удержания в уме номера телефона?
3. В каких областях мозга были обнаружены нейронные корреляты рабочей памяти?
4. Какие структуры в медиальной височной доле, как считается, задействованы в памяти?
5. Почему Лэшли пришел к выводу, что все области коры в равной степени участвуют в обучении и памяти? Почему впоследствии этот вывод был поставлен под сомнение?
6. Какие аргументы вы можете привести за и против идеи о том, что электрическая стимуляция мозга Уайлдером Пенфилдом вызывала воспоминания?
7. Какие имеются доказательства того, что декларативная и недекларативная память используют совершенно разные цепи?
8. Какие типы памяти были потеряны в известном случае амнезии у Н.М. после удаления височной доли? Какие типы сохранились?
9. Что такое клетки места и клетки решетки? Где они находятся?
10. Какие имеются свидетельства того, что долговременные воспоминания хранятся в неокортексе?
11. Какие проблемы стандартной модели консолидации памяти была призвана решить предложенная многоследная модель консолидации?
12. Где, как считается, хранятся процедурные воспоминания?



Дополнительная литература

1. Corkin S. 2013. *Permanent Present Tense: The Unforgettable Life of the Amnesic Patient H.M.* New York: Basic Books.
2. Kandel E.R., Dudai Y., Mayford M.R. 2014. The molecular and systems biology of memory. *Cell* 157: 163–186.
3. Ma W.J., Husain M., Bays P.M. 2014. Changing concepts of working memory. *Nature Neuroscience* 17: 347–356.
4. McKenzie S., Eichenbaum H. 2011. Consolidation and reconsolidation: two lives of memories? *Neuron* 71: 224–233.
5. Moser E.I., Kropff E., Moser M. 2008. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annual Review of Neuroscience* 31: 69–89.
6. Nadel L., Hardt O. 2011. Update on memory systems and processes. *Neuropsychopharmacology* 36: 251–273.
7. Quiroga R.Q., Kreiman G., Koch C., Fried I. 2008. Sparse but not "grandmother-cell" coding in the medial temporal lobe. *Trends in Cognitive Sciences* 12: 87–91.
8. Squire L.R., Wixted J.T. 2011. The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annual Review of Neuroscience* 34: 259–288.
9. Wang S., Morris R.G.M. 2010. Hippocampalneocortical interactions in memory formation, consolidation, and reconsolidation. *Annual Review of Psychology* 61: 49–79.

ГЛАВА 25



Молекулярные механизмы обучения и памяти

В этой главе…

ВВЕДЕНИЕ

Первым важным шагом в понимании нейробиологии памяти является обнаружение места, *где* хранятся различные виды информации. Как мы узнали из главы 24, фундаментальные нейронаучные исследования начинают давать ответ на этот вопрос. Однако не менее важным является вопрос, *как* хранится информация. Как заметил Хебб, воспоминания могут быть результатом мельчайших изменений в синапсах, а эти изменения могут быть широко представлены в мозгу. Такой взгляд помогает сузить поиск физической основы памяти до синаптических изменений, но также ставит нас перед дилеммой. Синаптические изменения, лежащие в основе памяти, могут быть слишком незначительными и слишком широко распространены, чтобы их можно было наблюдать и экспериментально изучать.

Эти взгляды вдохновили некоторых ученых во главе с Эриком Канделом из Колумбийского университета на изучение нервной системы простейших беспозвоночных, чтобы понять молекулярные механизмы памяти. В истории нейронауки исследователи использовали для нейробиологических экспериментов большой зверинец беспозвоночных существ. Вы уже знакомы с кальмаром и его вкладом в виде гигантского аксона и гигантского синапса в наше понимание клеточной нейрофизиологии (см. главы 4 и 5 в томе 1). Другими экспериментальными беспозвоночными являются омары, раки, тараканы, мухи, пчелы, пиявки и круглые черви. Причиной, по которой они используются, является то, что беспозвоночные имеют некоторые важные экспериментальные преимущества, в том числе небольшую нервную систему с крупными нейронами, понятными и воспроизводимыми связями между ними и простую генетику.

Беспозвоночные могут быть особенно полезными для анализа нейронной основы поведения. Хотя поведенческий репертуар среднего беспозвоночного довольно ограничен, многие виды беспозвоночных проявляют некоторые из простых форм обучения, представленных в последней главе. Один вид, в частности морская улитка *Aplysia californica,* был использован для изучения нейробиологии обучения. В 2000 г. Кандел получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине за плодотворный вклад в понимание механизмов памяти у этого существа. Исследования беспозвоночных ясно показали, что Хебб был прав: воспоминания *могут* располагаться в синаптических изменениях. Кроме того, удалось идентифицировать некоторые из молекулярных механизмов, которые ведут к этой синаптической пластичности. Хотя были обнаружены и несинаптические изменения, которые также могут быть задействованы в некоторых типах памяти, исследования беспозвоночных не оставляют сомнений в том, что синапс является важным местом хранения информации.

За последние несколько десятилетий был достигнут большой прогресс в понимании того, как наш мозг формирует воспоминания. Этому способствовало изучение нейронной активности в зонах мозга млекопитающих, связанных с разными типами памяти. Знание, полученное из теоретического анализа нейронных цепей, помогло сфокусировать внимание на изменениях, которые с наибольшей вероятностью хранят информацию, а новые технологии помогли обнаружить предполагаемые механизмы. Одним из плодотворных подходов было использование электрической стимуляции мозга для получения измеримых синаптических изменений, механизмы которых можно изучать. Далее ученые могут задаться вопросом, участвуют ли эти же механизмы в формировании естественной памяти. Один из интересных выводов этого исследования заключается в том, что механизмы зависящей от активности синаптической пластичности и формирования памяти во взрослом мозге имеют много общего с механизмами, действующими в процессе развития соединений мозга.

У нейроученых растет оптимизм относительно того, что вскоре мы сможем понять физиологические основы обучения и памяти. Данное исследование использует комбинированный подход исследователей в разных дисциплинах – от психологии до молекулярной биологии. В данной главе мы рассмотрим некоторые из этих открытий.

ОВЛАДЕНИЕ ПАМЯТЬЮ

Полезно будет рассматривать обучение и память как происходящие в два этапа: 1) овладение краткосрочной памятью; и 2) консолидация долгосрочной памяти (рис. 25.1). В этом контексте овладение памятью (обучение) происходит путем *физического изменения мозга*, вызванного входящей сенсорной информацией. Оно отличается от рабочей памяти, представленной в главе 24, которая подвержена стиранию в результате отвлечения, и имеет очень ограниченную емкость (например, удержание телефонного номера в уме). Рабочую память можно сохранить путем поддержания нейронной активности, состоящей в непрерывном повторении, и не требующей каких-либо долговременных физических изменений в мозгу. Напротив, кратковременная память справляется с отвлечением, имеет большую емкость и может длиться от нескольких минут до нескольких часов без каких-либо сознательных усилий. Вы помните, что ели на завтрак сегодня утром или на ужин вчера вечером? Эти воспоминания сохраняются в течение некоторого времени без повторения, но считаются “кратковременными”, потому что будут забыты, если не консолидируются в долгосрочную память. Таким образом, вы, вероятно, не готовы вспомнить, что у вас было на обед две недели назад во вторник,

потому что изменения в мозгу, которые закодировали эту информацию, с того момента исчезли.

Консолидация памяти, представленная в главе 24, — это процесс, в результате которого некоторые события, временно удерживаемые преходящими изменениями нейронов, отобраны для постоянного хранения в долговременной памяти. Возможно, ужин в прошлый вторник совпал с каким-то эмоционально окрашенным событием, например первым свиданием и любовью всей вашей жизни. В этом случае будет неудивительно, что каждая деталь вечера останется запечатленной в вашей долгосрочной памяти. Этот пример показывает, что не все воспоминания создаются одинаково. Мозг обладает механизмами, которые гарантируют, что одни переживания сохраняются, в то время как другие утрачиваются.

Мы разделим наше рассмотрение механизмов памяти на те, которые отвечают за первоначальное овладение кратковременной памятью, и те, которые действуют, чтобы преобразовать временные изменения в постоянные. Мы увидим, что овладение происходит путем изменения синаптической передачи между нейронами, но, помимо этого, для синаптической консолидации требуется новая экспрессия генов и синтез белка.

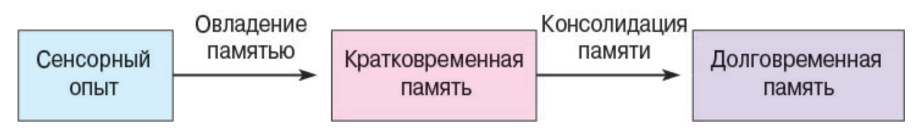


Рис. 25.1. **Переход сенсорной информации в долговременную память.** Первым шагом является овладение памятью, с помощью которого переживания кодируются синаптическими изменениями. Второй шаг — консолидация памяти, с помощью которой временные синаптические изменения становятся постоянными

Клеточные записи формирования памяти

“Хотя может показаться, что я ничего не делаю, на клеточном уровне я реально очень занят”. Мы не знаем, кому принадлежит это выражение, но его, безусловно, можно применить к памяти. В предыдущей главе мы обсуждали разные типы памяти и то, где они хранятся. Например, мы узнали, что декларативная память (факты, события, места, лица) полностью хранится в коре головного мозга. И все же, когда дело доходит до хранения информации, ни один нейрон не остается без дела. Практически каждый нейрон в нервной системе может формировать воспоминания о прошлых паттернах активности. В этом же смысле бесчисленные молекулярные механизмы участвуют в хранении разного рода информации, так что наше рассмотрение этой темы по необходимости должно быть ограничено. В качестве распространенного примера давайте рассмотрим, что происходит в коре мозга, когда новый опыт становится знакомым (рис 25.2).



***Рис. 25.2.* Известные люди, которые могут быть вам знакомы.** Что произошло в вашем мозгу, когда вы впервые увидели этих людей на фотографии или видео и сформировали воспоминание?

Мы, как и другие приматы, являемся экспертами в использовании зрения для распознавания и нахождения отличий между знакомыми объектами и людьми. Где эта информация хранится? Согласно Хеббу, если энграмма основана на информации только одной сенсорной модальности, она, вероятно, будет локализована в области коры, которая обслуживает эту модальность (см. главу 24). Например, если энграмма опирается только на визуальную информацию, мы вправе ожидать, что она находится в зрительной коре. Результаты исследований зрительного различения у обезьян свидетельствуют в пользу этого предположения.

Макак можно обучить различать образы объектов и ассоциировать их с пищевой наградой. Тем не менее они теряют эту способность, когда в нижневисочной коре происходят повреждения. Этот регион содержит зону IT (рис. 25.3, *а*), которую мы рассмотрели в главе 10, являющуюся частью "вентрального потока" — череды зрительных зон высшего порядка, связанных со зрительным восприятием. После поражения нижневисочной коры обезьяны оказываются неспособными распознавать знакомые объекты, хотя основные зрительные способности остаются нетронутыми. Таким образом, инфраструктура зоны IT является как визуальной областью, так и областью, участвующей в хранении памяти. Этот вывод дополнительно подтверждается увлекательным медицинским состоянием, называемым *прососпагнозия*, или избирательная амнезия знакомых лиц (в том числе и своего собственного), которая может возникнуть в результате повреждения нижневисочной коры человека.

Как и большинство корковых нейронов, IT-нейроны обычно характеризуются *избирательностью стимула*; т.е. они реагируют, выстраивая барьер потенциалу действия на представление некоторых, но не всех стимулов. Как мы увидели ранее в главе 10, IT-нейроны имеют особенность реагиро-

вать на сложные изображения и формы, которые могут включать в себя знакомые лица. В типичном эксперименте электрод используется для записи IT-нейрона у обезьяны в сознании. Когда ей показывают серию знакомых образов (лица других обезьян из ее колонии или экспериментаторов), нейрон энергично реагирует на некоторые из них, но не на все: нейрон проявляет избирательность к стимулам (лицам) (рис. 25.3, *б*).

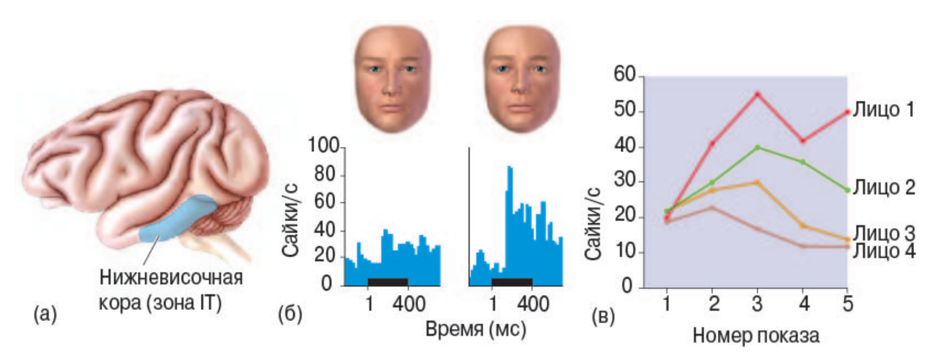


Рис. 25.3. **Реакции на лица в нижневисочной коре.** (а) Расположение зоны IT в нижней височной доле макаки. (б) IT-нейроны реагируют на лица, и эти реакции могут быть высоко избирательными. Гистограммы показывают реакции нейрона в зоне IT на слегка отличающиеся образы человеческих лиц. Горизонтальная линия под каждой гистограммой показывает, когда был представлен стимул. (в) Изменение клеточных реакций, когда новые лица становятся знакомыми. Когда четыре лица показаны в первый раз, существует умеренная реакция на каждое из них. При дальнейших демонстрациях клетки все больше реагировали на лица 1 и 2 и меньше на лица 3 и 4. Овладение избирательностью лиц совпадало со способностью животного распознавать и различать эти лица. (*Источник:* фрагмент (б) адаптирован из [*Leopold* et al., 2006, fig. 6]; фрагмент (в) взят из [[*Rolls* et al., 1989, fig. 1])

Так что же происходит с IT-нейроном, когда зрительная память сформирована, когда новый набор лиц становится знакомым? Как только обезьяне показывают новые лица, клетка реагирует приблизительно одинаково равномерно на каждое из них: есть реакции, но нет избирательности (рис. 25.3, *в*, демонстрация 1). Однако при повторных показах реакции меняются, и возникает избирательность. Реакция нейрона на некоторые лица возрастает, а на другие снижается. При продолжительном показе той же группы лиц реакция нейрона становится более стабильной и более избирательной (рис. 25.3, *в*, демонстрации 4 и 5). Другие нейроны в IT, лежащие по соседству, проявляют аналогичные изменения, но их реакции усиливаются и снижаются на разные лица. Наблюдаем ли мы рождение следа памяти? Есть веские основания так думать. Сдвиги в избирательности корковых нейронов – очень распространенный клеточный коррелят воспоминаний, формирующихся в других модальностях (слух, соматическое чутье и т.д.).

Распределенное хранение памяти

Анализ простой модели "нейронной сети" помогает проиллюстрировать, что стоит за связанным с опытом сдвигом нейронной избирательности. Рассмотрим сеть связанных нейронов, изображенных на рис. 25.4. Три стимула (скажем, лица Марка, Барри и Майка) передаются разными входами в три постсинаптических корковых нейрона (назовем их А, В и С). Первоначально при нашем первом восприятии этих джентльменов мы обнаруживаем, что нейроны А, Б и В умеренно реагируют на Марка, Барри и Майка. Нет избирательности и нет нейронной реакции, которая могла бы использоваться, чтобы отличить одно лицо от другого. Однако после многократной демонстрации лиц Марка, Барри и Майка нейроны сети приобретают избирательность; хотя все нейроны отвечают на все лица, нейрон А лучше всего реагирует на Марка, нейрон Б лучше всего реагирует на Барри, а нейрон В — на Майка. Это изменение реакций от незнакомых до (теперь уже) знакомых лиц произошло в результате корректировки силы или "веса" трех синаптических входов, конвергирующих на корковых нейронах.

Где в этой сети находится "память"? Другими словами, каким образом выходящий сигнал из наших трех корковых нейронов уникально представляет Марка, Барри или Майка? Ответ состоит в том, что после обучения появляется уникальный *паттерн*, или соотношение активности в этих трех нейронах на каждое из лиц. Марка представляет своей высокой активностью нейрон А, умеренной активностью — нейрон Б и слабой активностью нейрон — В. Мы называем это **распределенной памятью**. По аналогии с этим вообразим, как цвет представляется в зрительной системе не только сигналом от конкретного типа фоторецептора-колбочки, но путем сравнения активности во всех трех типах фоторецепторов-колбочек (глава 9).

Чтобы понять преимущества такого типа памяти, давайте рассмотрим альтернативу, в которой память была бы закодирована исключительно нейроном А: когда он активен, будут возникать воспоминания о Марке. После обучения нейрон А станет "детектором Марка", который, несомненно, может хранить память о Марке, но что произойдет, если нейрон А погибнет от удара по голове или какого-либо другого несчастного случая в нормальной жизни? *Бац*, и Марка больше нет. Распределенная память избегает этой проблемы, потому что нет единого нейрона, который представляет Марка; он представлен паттерном активности всех нейронов в корковой сети. Если нейрон А встретил раннюю кончину, все же существует уникальный паттерн, или соотношение активности, в нейронах Б и В, которые могут представлять Марка. Чем больше нейронов в сети, тем больше уникальных воспоминаний можно сохранить, и тем больше воспоминания устойчивы к повреждению отдельных нейронов. Это хорошая вещь, потому что, хотя их много, нейроны в мозге умирают каждый день.

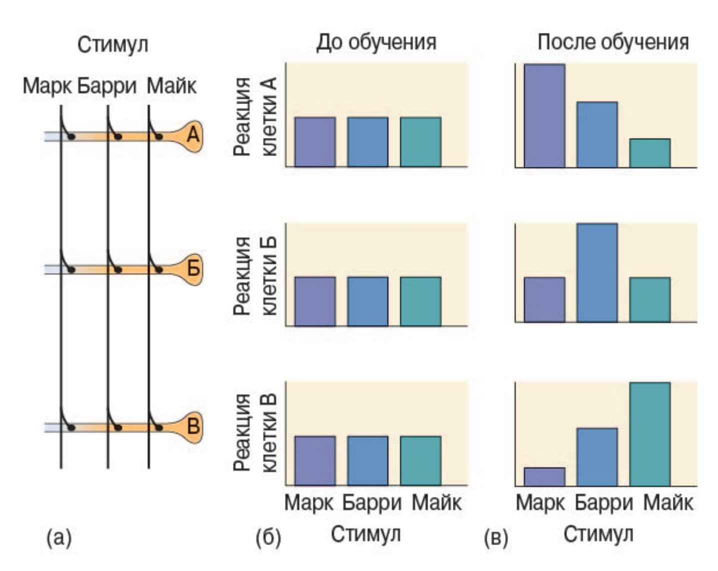


Рис. 25.4. **Модель распределенной памяти.** (а) В этой простой нейронной сети три входа, передающие информацию о внешнем виде трех лиц (Марка, Барри и Майка) образуют синапсы с тремя корковыми нейронами: клетками А, Б и В. (б) Прежде чем научиться распознавать эти лица, каждый нейрон в сети реагирует умеренно на каждое лицо. Не существует избирательности к одному лицу перед другим. (в) После обучения нейроны демонстрируют предпочтение лиц. Клетка А предпочитает Марка, клетка Б — Барри, а клетка В — Майка. Отметьте, что, сравнивая относительные реакции всех трех нейронов, можно определить, какое лицо рассматривается. Например, Марк вызывает сильную реакцию в А, умеренную реакцию — в Б и слабую — в В. Даже если нейрон А должен будет умереть, Марка по-прежнему будет представлять определенный паттерн активности в нейронах Б и В

Используя искусственные модели нейронных сетей, созданных в лаборатории с помощью компьютера, исследователи могут задать вопрос, что происходит, если из сети постепенно извлекать нейроны. Ответ состоит в том, что память проявляет то, что называют *постепенной деградацией*. Вместо катастрофической потери каждого отдельного воспоминания, когда утрачиваются нейроны, представления, как правило, смешиваются вместе так, что одно воспоминание объединяется с другим. Этот тип потери памяти подобен тому, что часто случается в старости или после смерти большого количества нейронов вследствие заболеваний головного мозга.

Модели нейронных сетей могут воспроизводить экспериментальные наблюдения за связанными с опытом сдвигами в нейронной селективности, что приводит к пониманию того, как хранится память. Как мы уже говорили, одна такая идея состоит в том, что воспоминания являются распределенными и проявляют постепенную деградацию в ответ на утрату нейронов. Еще одним ключевым моментом является то, что *физические*

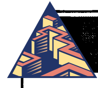
изменения, которые ведут к возникновению памяти, могут быть изменениями синаптического веса, которые изменяют соотношение входящего-выходящего сигнала у нейронов. Воспоминания хранят синапсы.

Понятие синаптической основы памяти получило сильную экспериментальную поддержку в исследованиях Эриком Канделом морской улитки *Aplysia.* Кандел и его коллеги смогли показать, что простые формы обучения, такие как привыкание и сенсибилизация, сопровождаются изменениями в силе синаптической передачи между сенсорными и моторными нейронами. Более того, они смогли проанализировать многие молекулярные механизмы, лежащие в основе этих изменений. Эти исследования заложили прочную основу для последующего анализа синаптических изменений в мозге млекопитающих (врезка 25.1).

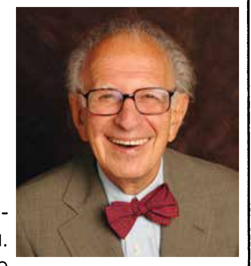
В моих исследованиях *Aplysia* работа была сосредоточена на клеточных субстратах рефлекса жаберного отдергивания, который происходит при прикосновении к сифону животного (рис. А). Этот рефлекс приводит к сенсибилизации (простой форме обучения), если на хвост животного воздействует болезнетворный стимул. Я обнаружил, что кратковременная память возникает в результате временного усиления ранее существовавшей синаптической связи из-за изменений в ранее существовавших белках, тогда как долговременная память является результатом стабильного укрепления синаптических связей, вызванного изменениями в экспрессии генов, синтезе новых белков и росте новых синаптических связей. Я узнал, что преходящее усиление ведет к увеличению количества медиаторов, выделяемых сенсорным нейроном на двигательный нейрон, контролирующий жаберные мышцы. Это увеличение вызывается активацией хвостового стимула, действующего на серотонинергические модулирующие нейроны (рис. Б, *а*). Серотонин увеличивает силу синапса между сенсорными и моторными нейронами за счет повышения концентрации цАМФ – внутриклеточной сигнальной молекулы в сенсорных нейронах, которая активируют протеинкиназу-А (ПКА). Когда мы просто вводили цАМФ непосредственно в сенсорный нейрон, это приводило к увеличению выброса медиатора (глутамата) в синаптическую щель, что временно усиливало связь с моторным нейроном (рис. Б, *б*).

Укрепление синапсов

Если мы рассмотрим модели нейронных сетей, показанных на рис. 25.4, то увидим, что как повышение, так и снижение синаптического веса, может изменять нейронную избирательность и хранение информации. Мы начнем обсуждение с того, как возникает эта синаптическая пластичность при **долговременной потенциации (LTP),** первоначально обнаруженной в гиппокампе – области мозга, решающей для формирования памяти. (Мы также обсуждали LTP в контексте развития мозга в главе 23.)



Врезка 25.1. Дорогой открытий



Что заставило меня изучать обучение и память на Aplysia

Эрик Кандел

В молодости мало что указывало на то, что биология мозга станет главной страстью моей академической карьеры. На самом деле мало что указывало на то, что у меня вовсе будет академическая карьера. Скорее, первые годы моей жизни во многом были сформированы травмирующими событиями, которые происходили там, где я родился: Австрия, Вена.

Я родился в ноябре 1929 г. В марте 1938 г., когда мне было восемь лет, Гитлер вошел в Австрию и был встречен жителями Вены с огромным энтузиазмом. В течение нескольких часов этот энтузиазм превратился в почти неописуемую вспышку антисемитского насилия. В апреле 1939 г. после года, полного опасностей и унижения, мне с моим старшим братом Людвигом удалось покинуть Вену. Вдвоем мы пересекли Атлантику, чтобы жить с бабушкой и дедушкой в Нью-Йорке. Наши родители присоединились к нам через полгода.

Вид Вены под властью нацистов впервые столкнул меня с темными сторонами человеческого поведения. Как можно было объяснить внезапную злобу такого большого количества людей? Как могло высококультурное общество слушать Гайдна, Моцарта и Бетховена сегодня, а завтра чинить зверства Хрустальной ночи? Этот вопрос до сих пор не дает мне покоя, он занимал меня в колледже в Гарварде, где я обучался истории и литературе XX века. Я написал благодарность в своей курсовой работе, касающейся отношения трех немецких писателей к национал-социализму, и намеревался писать дипломную работу по истории современной европейской мысли. Но в конце первого года обучения я решил, что для понимания человеческого разума и его стремления к добру и злу было бы лучше стать психоаналитиком, а не историком мысли.

Осенью 1952 г. я поступил в медицинскую школу, решив стать психоаналитиком. Несмотря на то что в медицинской школе я любил клиническую практику, у меня не было особого интереса к фундаментальной науке. Однако в последний год обучения я решил, что, пожалуй, даже нью-йоркскому психоаналитику нужно кое-что знать о мозге, поэтому выбрал факультатив нейрофизиологии Гарри Грюндфеста в Колумбийском университете. В лаборатории Грюндфеста я с удивлением обнаружил, что лабораторная наука сильно отличается от прослушивания лекций и чтения книг.

Зная о моем интересе к поведению, Грюндфест предложил мне настроить электрофизическую систему записи большого аксона рака, который управляет хвостом животного и, таким образом, спасает его от хищников. Я научился изготавливать стеклянные микроэлектроды, которые вводил в отдельные нервные клетки рака, а также получать и интерпретировать их электронные записи. Именно в ходе этих экспериментов, которые по сути были лабораторными упражнениями, поскольку я не исследовал новую научную или концептуальную почву, я впервые почувствовал восхищение от самостоятельной работы. Также всякий раз, когда я проникал в клетку, я мог слышать потрескивания потенциалов действия. Я не люблю звуки выстрелов, но “бах! бах! бах!” — потенциалы действия

опьяняли меня. Мысль о том, что я успешно проник в клетку и реально слышу мозг рака и то, как он передает сообщения, представлялась мне потрясающе интимной. Я становился настоящий психоаналитиком: я слышал глубокие, сокровенные мысли моего рака!

Не испытай я восхищения от проведения реального исследования, постановки экспериментов для открытия чего-то нового, моя карьера и даже, я полагаю, жизнь пошли бы совсем другим путем.

Я начал понимать, что столь отличительной науку делают не только сами эксперименты, но и социальный контекст — чувство равенства между учеником и учителем, постоянный, открытый и жестко откровенный обмен идеями и критикой.

После того как шесть месяцев я находился в лаборатории Грюндфеста, он назначил меня на должность научного сотрудника в Национальном институте здоровья США. Я прибыл в НИЗ в июле 1957 г., сразу после того, как Бренда Милнер опубликовала свое классическое исследование, показывающее, что сложные воспоминания — о людях, местах и предметах — локализуются в гиппокампе. Я понял, что проблемы хранения памяти, когда-то считавшиеся исключительной вотчиной психологов и психоаналитиков, теперь стали доступны методам клеточной биологии. Каковы клеточные механизмы этого хранения? Мне стало интересно. В то время никто ничего не знал о нервных клетках гиппокампа. Я думал, что, возможно, нервные клетки, которые участвуют в хранении памяти, будут иметь новые свойства, которые расскажут мне о памяти!

Вместе с Олденом Спенсером, молодым коллегой из НИЗ, я решил изучать свойства гиппокампальных нервных клеток. Мы были первыми учеными в мире, которые записывали сигналы этих клеток. Наша работа неожиданно показала, что эти клетки, расположенные в области мозга, кодирующей самые дорогие наши воспоминания, функционируют так же, как и другие нервные клетки мозга. Тогда я понял, что эти клетки не поведают нам о памяти. Мы поднялись на гору Эверест, но ничего не увидели.

Далее я также понял, что для изучения памяти мне понадобится исследовать не нервные клетки как таковые, а нервные клетки в процессе запоминания, который приводит к формированию памяти. Это было слишком трудно сделать в такой сложной структуре, как гиппокамп: в конце 1950-х гг. мы даже не знали, какой источник сенсорного сигнала влияет на клетки гиппокампа. Олден и я попробовали визуальные, тактильные и слуховые сигналы — все без результата. Я пришел к заключению, что для успешного привлечения силы клеточной биологии к изучению обучения и памяти я должен сначала применить совсем другой, редукционистский, подход. Моим первым шагом должно было стать изучение не наиболее сложных, а *простейших* случаев хранения памяти, и изучение их в наиболее простом, податливом и экспериментально доступном живом организме.

В то время, когда редукционистская стратегия была в арсенале традиционной биологии, большинство ученых не хотели применять ее к таким психическим процессам, как обучение и память. С самого начала мне казалось, что механизмы хранения памяти были настолько важны для выживания, что должны были сохраниться в эволюции. Более того, молекулярный анализ обучения, независимо от того, насколько простым было животное или задача, похоже, был готов раскрыть эти механизмы.

Мне нужно было разработать экспериментальную систему, в которой простое рефлекторное поведение, контролируемое малым количеством больших, доступных для исследования нервных клеток, могло быть изменено с помощью

простой формы обучения, например классического обучения (или обусловливания). Только тогда я смог бы связать очевидно заученное поведение животного с клеточными и происходящим в нейронах молекулярными событиями, контролирующими поведение.

Рассмотрев раков, омаров, червей и мух, я остановился на морской улитке *Aplysia*, которая имеет чрезвычайно большие нервные клетки, что облегчает запись. Одним из двух ученых в мире, работавших тогда с *Aplysia*, был Ладислав Таук, поэтому я провел 1962-1963 гг., работая с ним в Париже, и с тех пор я работаю с *Aplysia*.

В начале 1960-х гг. у нас не было исходной точки для изучения биологической основы формирования и хранения памяти. Преобладали две конфликтующие теории. Одной из них была теория общего поля, которая предполагала, что информация хранится в биоэлектрическом поле, генерируемом совокупной активностью многих нейронов. Второй была теорией сотовых соединений, берущая начало из идеи Сантьяго Рамона-и-Кахаля о том, что память хранится в виде анатомического изменения силы синаптических связей между нервными клетками (Cajal, 1894). В 1948 г. Ежи Конорский переименовал идею Кахаля в концепцию "синаптической пластичности" (Konorski, 1948).

Начиная с 1980 г., идеи и методы молекулярной биологии позволили нам определить общие механизмы кратковременной памяти у разных животных и изучить, как кратковременная память преобразуется в долговременную. Мы обнаружили, что после длительной сенсибилизации ПКА переходит в ядро и активирует генную экспрессию, что приводит к синтезу новых белков и двукратному увеличению числа синаптических связей, образуемых сенсорными нейронами *Aplysia* (рис. Б, *б*). Кроме того, дендриты моторных нейронов, которые получают сигналы от сенсорных нейронов, растут и перестраиваются, чтобы приспособиться к дополнительному сенсорному источнику.

Все вместе эти первые клеточные исследования простого поведения представили прямые доказательства предположения Кахаля о том, что синаптические связи между нейронами не остаются неизменными; они могут меняться в процессе обучения, и эти анатомические модификации, похоже, способствуют хранению памяти. В рефлексе жаберного отдергивания *Aplysia* изменение синаптической силы происходит не только в соединении между сенсорными и моторными нейронами, но также в соединении между сенсорными нейронами и промежуточными нейронами. Таким образом, даже в простом рефлексе память, похоже, распределяется на несколько участков. Дальнейшие исследования показали, что одно синаптическое соединение может изменяться разными способами при разных формах обучения и в разные периоды времени, в зависимости от этапов памяти.

К 1980 г. мои успехи с *Aplysia* стали настолько воодушевляющими, что я набрался смелости вернуться к гиппокампу. Там я обнаружил, как во многом предсказывал Чарльз Дарвин, что, когда природа находит работающее решение, она, как правило, его и придерживается. Другими словами, те же общие принципы, что управляют кратковременным и долговременным хранением памяти у простейших животных, применимы и к сложным видам.

Ссылки

1. Cajal S.R. 1894. The Croonian Lecture: la fi ne structure des centres nerveux. *Proceedings of the Royal Society*, London 55: 344–468.

2. Konorski J. 1948. *Conditioned Reflexes and Neuron Organization*. Cambridge, MA: University Press.

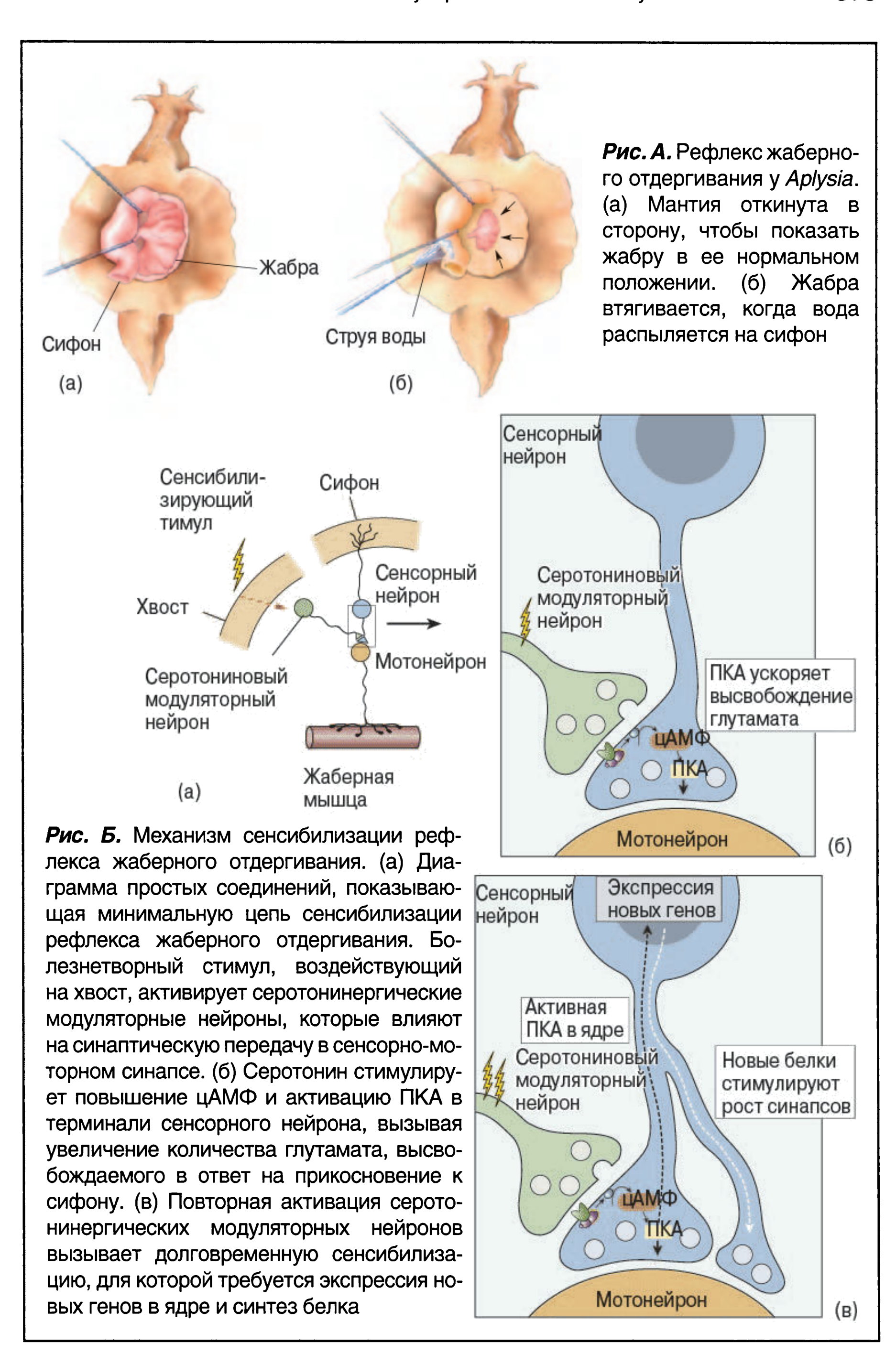


Рис. А. Рефлекс жаберного отдергивания у *Aplysia*. (а) Мантия откинута в сторону, чтобы показать жабру в ее нормальном положении. (б) Жабра втягивается, когда вода распыляется на сифон

Рис. Б. Механизм сенсибилизации рефлекса жаберного отдергивания. (а) Диаграмма простых соединений, показывающая минимальную цепь сенсибилизации рефлекса жаберного отдергивания. Болезнетворный стимул, воздействующий на хвост, активирует серотонинергические модуляторные нейроны, которые влияют на синаптическую передачу в сенсорно-моторном синапсе. (б) Серотонин стимулирует повышение цАМФ и активацию ПКА в терминали сенсорного нейрона, вызывая увеличение количества глутамата, высвобождаемого в ответ на прикосновение к сифону. (в) Повторная активация серотонинергических модуляторных нейронов вызывает долговременную сенсибилизацию, для которой требуется экспрессия новых генов в ядре и синтез белка

Анатомия гиппокампа

Гиппокамп состоит из двух тонких листов нейронов, лежащих друг на друге. Один лист называется **зубчатой извилиной**, а второй – **Аммоновым рогом**. Из четырех отделов Аммонового рога мы сосредоточимся на двух: **CA3** и **CA1** (CA означает *cornu Ammonis* – "Аммонов рог" на латыни).

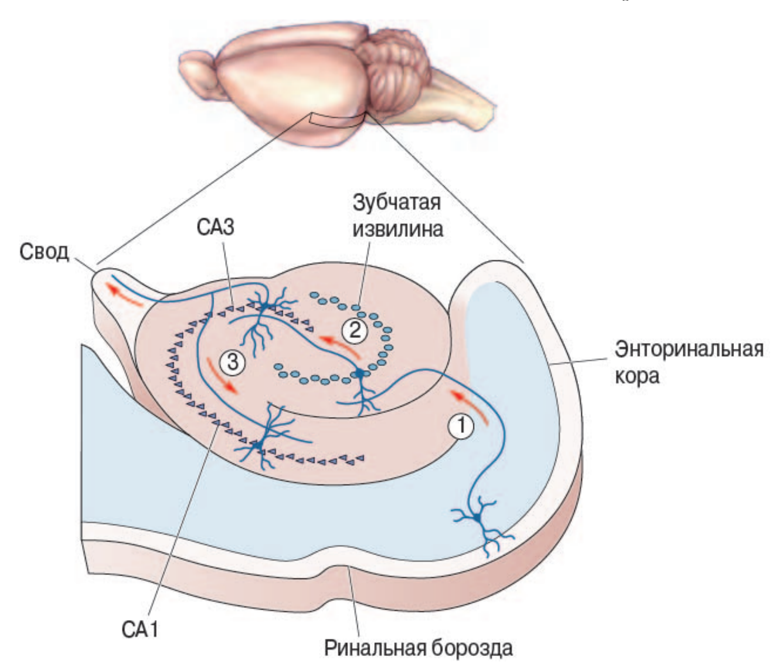


Рис. 25.5. **Некоторые из микроцепей гиппокампа.** 1) Информация выходит из энторинальной коры через перфорантный путь к зубчатой извилине. 2) Гранулярные клетки зубчатой извилины посылают аксоны, называемые моховидными волокнами, которые образуют синапсы на пирамидальных нейронах в зоне CA3. 3) Аксоны нейронов CA3, называемые коллатералями Шаффера, формируют синапсы на пирамидальных нейронах в зоне CA1

Вспомните из главы 24, что основным источником входящего сигнала в гиппокамп является *энторинальная кора*. Энторинальная кора посылает информацию в гиппокамп посредством пучка аксонов, называемых *перфорантным путем*. Аксоны перфорантного пути делают синапсы на нейронах зубчатой извилины. Нейроны зубчатой извилины дают начало аксонам (называемым *мохообразными волокнами*), которые формируют синапсы с клетками в CA3. Клетки CA3 дают начало аксонам, которые разветвляются. Одна ветвь покидает гиппокамп через свод. Другая ветвь, называемая *коллатералью Шаффера*, образует синапсы на нейронах CA1. Эти связи, обобщенные на рис. 25.5, иногда называются *трисинаптиче-*

ской цепью, потому что здесь задействованы три набора синаптических связей.

1. Энторинальная кора → (перфорантный путь) синапсы зубчатой извилины.
2. Зубчатая извилина → (мохообразные волокна) синапсы CA3.
3. CA3 → (коллатерали Шаффера) синапсы CA1.

Из-за своей очень простой архитектуры и организации гиппокамп является идеальным местом для изучения синаптической передачи в мозге млекопитающих. В конце 1960-х гг. исследователи обнаружили, что гиппокамп на самом деле можно удалить из мозга (обычно у экспериментальных животных) и нарезать, как буханку хлеба, и что полученные ломтики могут сохранять жизнеспособность *in vitro* в течение многих часов. При такой *подготовке среза мозга* пути волокон можно стимулировать электрически и записывать синаптические реакции. Поскольку клетки в срезе можно наблюдать, стимулирующие и записывающие электроды можно размещать с точностью, ранее доступной только в препаратах беспозвоночных. Такая подготовка среза мозга значительно облегчила изучение долговременной потенциации (LTP).

Свойства долговременной потенциации в CA1

В 1973 г. важное открытие в гиппокампе было сделано Тимоти Блиссом и Терье Лёмо, работавшими вместе в Норвегии. Они обнаружили, что кратковременная высокочастотная электростимуляция синапсов перфорантного пути с нейронами зубчатой извилины вызывает LTP. Впоследствии было показано, что большинство возбуждающих (и много ингибирующих) синапсов поддерживают LTP, и что механизмы могут различаться от одного типа синапса к другому. Тем не менее самое сложное понимание LTP пришло из изучения синапсов коллатералей Шаффера с пирамидными нейронами CA1 в препаратах среза мозга. На этом мы и сосредоточимся.

В типичном эксперименте эффективность синапса коллатерали Шаффера отслеживается путем подачи короткого электрического стимула в пучок предсинаптических аксонов, затем измерения силы результирующего возбуждающего постсинаптичского потенциала (ВПСП) в постсинаптическом нейроне CA1 (рис. 25.6). Обычно такая пробная стимуляция дается каждую минуту, или около того, в течение 15–30 мин., чтобы убедиться, что базовая реакция стабильна. Затем, чтобы вызвать LTP, по тем же аксонам подается **тетанус**, короткая вспышка высокочастотной стимуляции (обычно 50–100 стимулов со скоростью 100/с). Обычно этот тетанус индуцирует LTP, а последующая пробная стимуляция вызывает ВПСП, кото-

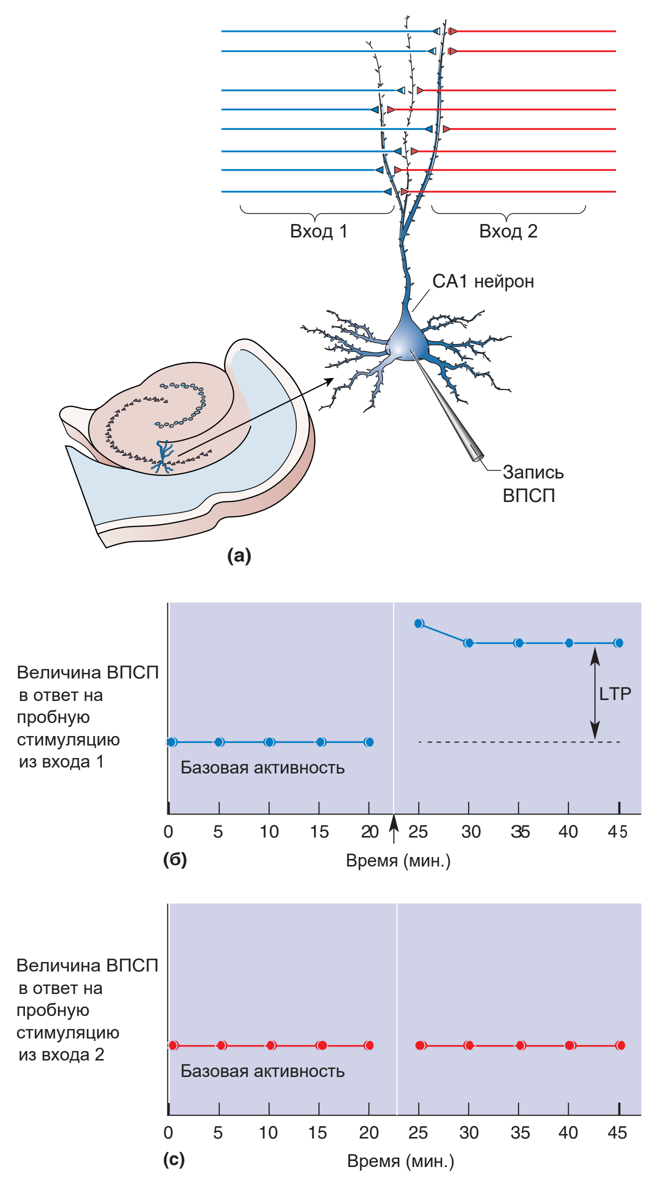


Рис. 25.6. **Долговременная потенциация в CA1.** (а) Реакция нейрона CA1 отслеживается, когда поочередно стимулируются два аксона. LTP индуцируется во входе 1 с помощью подачи тетануса. (б) График показывает запись эксперимента. Тетанус в сигнале 1 (стрелка) вызывает потенцированную реакцию на стимуляцию данного аксона. (в) LTP является сигнал-специфической, поэтому нет изменения реакции на сигнал 2 после тетануса в сигнале 1

рый значительно превышает тот, который наблюдался во время первоначального базового периода. Другими словами, тетанус вызвал изменение стимулированных синапсов, так что они стали более эффективны. Другие синаптические источники того же нейрона, которые не получили тетанусной стимуляции, не проявляют LTP. Такое свойство только активных источников проявлять синаптическую пластичность называется **входной специфичностью.**

Одна замечательная особенность этой пластичности заключается в том, что она может быть вызвана коротким тетанусом, длительностью менее секунды, состоящим из стимуляции на частотах, находящихся в пределах нормальных сигналов аксонов. Второй отличительной чертой LTP является его большая продолжительность. LTP, индуцированный в CA1 бодрствующих животных, может длиться много недель, возможно, даже всю жизнь (рис. 25.7). Неудивительно, что эта форма синаптической пластичности привлекла интерес как претендент на механизм декларативной памяти.

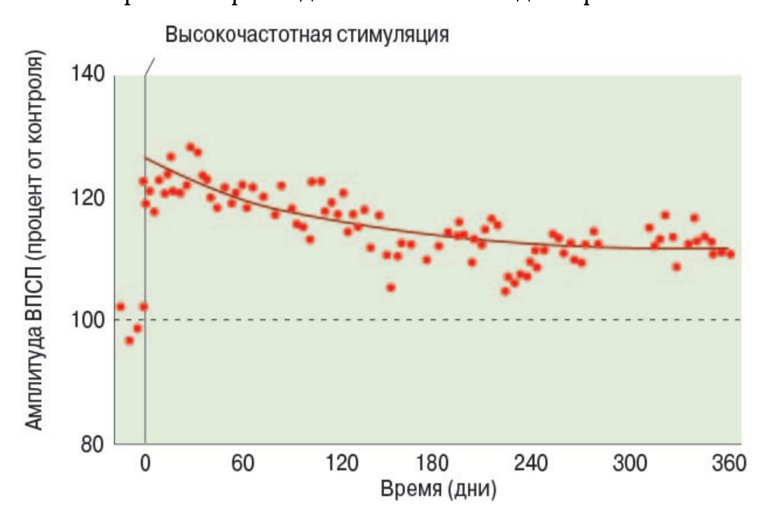


***Рис. 25.7.* LTP может длиться очень-очень долго.** В этом эксперименте LTP индуцировали тетанусной стимуляцией с использованием электродов, имплантированных в гиппокамп бодрствующей крысы. Каждая точка на графике является амплитудой ВПСП, вызванного электростимуляцией синапсов при помощи тетануса. LTP наблюдалась даже год спустя. (*Источник:* адаптировано из [*Abraham* et al., 2002])

Дальнейшее исследование показало, что высокочастотная стимуляция не является абсолютным требованием к LTP. Скорее, для этого требуется, чтобы *синапсы были активны одновременно с сильной деполяризацией постсинаптического нейрона CA1.* Для достижения необходимой деполяризации с помощью тетануса: 1) синапсы должны стимулироваться на достаточно высоких частотах, чтобы вызвать временную суммацию ВПСП; и 2) доста-

точное количество синапсов должно активироваться одновременно, чтобы вызвать существенную пространственную суммацию ВПСП. Это второе требование называется **кооперативностью,** потому что одновременно активные синапсы должны кооперироваться, чтобы произвести достаточную деполяризацию для вызова LTP.

Представьте на минуту, как свойство кооперативности долговременной потенциации в гиппокампе может быть использовано для формирования связей. Представьте себе нейрон гиппокампа, получающий синаптические входы из трех источников: I, II и III. Изначально ни один вход не является достаточно сильным, чтобы вызвать потенциал действия в постсинаптическом нейроне. Теперь представьте, что входы I и II многократно посылают сигналы в одно и то же время. Из-за пространственного объединения входы I и II теперь способны посылать сигналы в постсинаптический нейрон и вызывать LTP. Только активные синапсы будут потенцированы, а это, конечно же, те, которые принадлежат входам I и II. Теперь из-за потенцирования своих синапсов *либо* вход I, *либо* вход II может посылать сигнал постсинаптическому нейрону (но не вход III). Таким образом, LTP вызвал объединение сигналов из входов I и II. Поэтому вид утки может ассоциироваться с кряканьем утки (они часто происходят одновременно), но никогда с лаем собаки.

Говоря об ассоциациях, вспомните идею синапса Хебба, представленную в главе 23, которая объясняет аспекты зрительного развития. Долговременная потенциация в CA1 является хеббовской: входы, посылающие сигналы вместе, объединяются.

Механизмы долговременной потенциации в CA1

Возбуждающая синаптическая передача в гиппокампе опосредуется глутаматными рецепторами. Na^+-ионы, проходящие через АМПК-рецептор (вид глутаматного рецептора), вызывают ВПСП в синапсах пирамидальных клеток CA1 – коллатералях Шаффера. Однако нейроны CA1 также имеют постсинаптические *НМДА-рецепторы.* Напомним, что эти глутаматные рецепторы имеют необычное свойство: они пропускают ионы Ca^{2+}, но только после связывания глутамата *и* когда постсинаптическая мембрана достаточно деполяризована, чтобы убрать ионы Mg^{2+}, которые блокируют канал (рис. 25.8). Таким образом, Ca^{2+} проходит через НМДА-рецептор, когда получен конкретный сигнал, что предсинаптические и постсинаптические элементы активны одновременно (врезка 25.2).

Убедительные данные теперь связывают такое повышение постсинаптической $[Ca^{2+}]_i$ с индукцией LTP. Например, индукция LTP исключена, если НМДА-рецепторы фармакологически ингибируются, или если повышение постсинаптической $[Ca^{2+}]_i$ предотвращается путем введения хела-

тора Ca^{2+} в постсинаптический нейрон. Повышение $[Ca^{2+}]_i$ активирует две протеинкиназы: *протеинкиназу С* и *кальций-кальмодулин-зависимую протеинкиназу II*, также известную как CaMKII (произносится "кам-ка-два"). Вспомните из глав 5 и 6 (том 1), что протеинкиназы контролируют другие белки с помощью процесса фосфорилирования (прикрепления к ним фосфатных групп).

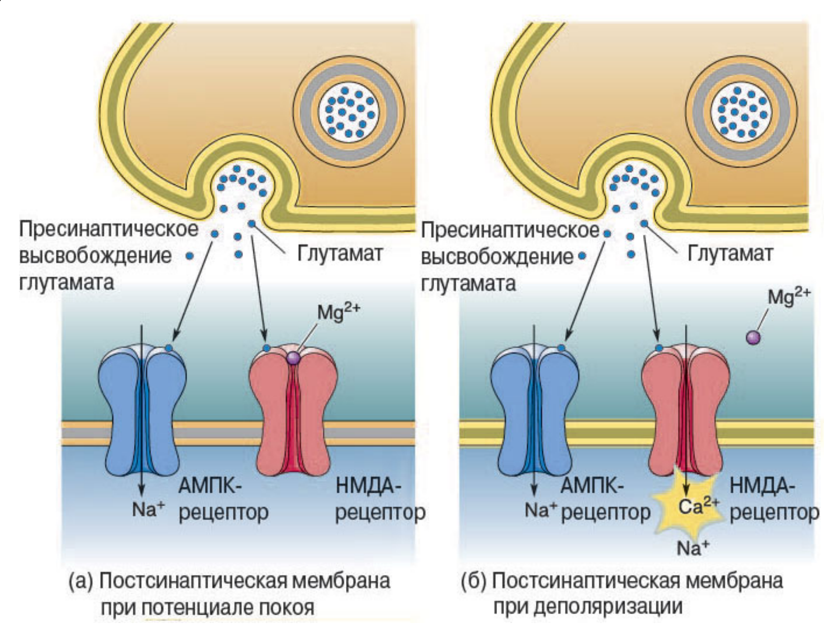


***Рис. 25.8.* НМДА-рецепторы активируются одновременной предсинаптической и постсинаптической активностью.** (а) Предсинаптическая активация вызывает высвобождение глутамата, который действует на постсинаптические АМПК-рецепторы и НМДА-рецепторы. При отрицательном мембранном потенциале покоя НМДА-рецепторы пропускают мало ионного заряда, потому что они заблокированы ионом Mg^{2+}. (б) Когда высвобождение глутамата совпадает с деполяризацией, достаточно сильной для того, чтобы убрать Mg^{2+}, тогда Ca^{2+} поступает в постсинаптический нейрон через НМДА-рецептор

После роста постсинаптической $[Ca^{2+}]_i$ и активации киназ молекулярный след, который ведет к потенцированию синапсов, становится труднее отследить. Данное исследование предполагает, что этот след может на самом деле разветвляться (рис. 25.9). Один путь ведет к повышению эффективности существующих постсинаптических АМПК-рецепторов путем фосфорилирования. Фосфорилирование АМПК-рецептора либо протеинкиназой С, либо CaMKII ведет к изменению белка, что повышает ионную проводимость канала. Другой путь ведет к вставке совершенно новых АМПК-рецепторов в постсинаптическую мембрану. Согласно данной моде-



Врезка 25.2. На переднем крае науки

Синаптическая пластичность: время решает все

Когда достаточное количество синапсов одновременно активизируется, постсинаптический нейрон становится достаточно деполяризован, чтобы послать потенциал действия. Дональд Хебб предположил, что каждый отдельный синапс становится немного сильнее, если успешно способствует отправке сигналов постсинаптическим нейроном. Явление долговременной потенциации вплотную приближается к осуществлению идеала Хебба. Синапс становится сильнее, когда глутамат, высвобождаемый предсинаптической терминалью, связывается с постсинаптическими НМДА-рецепторами *и* постсинаптическая мембрана деполяризована достаточно сильно, чтобы убрать Mg^{2+} из канала НМДА-рецептора.

Играют ли роль в этой "сильной" деполяризации постсинаптические потенциалы действия? Первые подтверждения того, что точное время постсинаптического потенциала действия может быть важным для LTP, были получены в начале 1980-х гг. Уильямом Леви и Освальдом Стюардом из университета Вирджинии. Они обнаружили, что LTP происходит, если постсинаптический потенциал действия возникает одновременно или вскоре после предсинаптического освобождения глутамата. Так или иначе потенциалы действия генерируются телом клетки в ответ на деполяризацию мембраны выше порогового значения. Поскольку это происходит вдали от синапсов, расположенных на дендритном дереве, предполагалось, что время появления реального спайка не играет важной роли в механизме синаптической потенциации. Принципиально важным считалась сильная деполяризация в дендрите благодаря объединению синаптических

ли везикулярные органеллы, усеянные АМПК-рецепторами, лежат в ожидании возле постсинаптической мембраны. В ответ на активацию CaMKII мембрана везикул сливается с постсинаптической мембраной, и таким образом в синапс доставляются новые АМПК-рецепторы. Это добавление новой мембраны приводит к увеличению шипов (рис. 25.10).

Данные также указывают на то, что синаптическая структура после LTP изменяется. В частности, постсинаптические дендритные шипы начинают ветвиться и образовывать новые синаптические контакты с аксонами. Таким образом, после LTP один аксон может образовать несколько синапсов на одном постсинаптическом нейроне, что не является нормальным паттерном для CA1. Это прорастание синапсов увеличивает не только чувствительную постсинаптическую поверхность, но и вероятность того, что потенциал действия в аксоне вызовет предсинаптическое высвобождение глутамата.

токов, совпадения которых было достаточно, чтобы вызвать постсинаптический потенциал действия.

Хотя остается справедливым то, что главное — это сильная постсинаптическая деполяризация, ученые по-другому взглянули на роль постсинаптических спайков в долговременной потенциации. Этот новый взгляд был результатом открытия, что потенциалы действия, генерируемые в теле клетки, могут на самом деле "распространяться обратно" в дендриты некоторых клеток. Таким образом, Генри Маркрам, Берт Сакманн и их коллеги из института Макса Планка обнаружили (через микроэлектрод), что происходит, когда постсинаптический спайк генерируется в разные промежутки времени до или после ВПСП. Что примечательно, они выяснили: если потенциал постсинаптического действия следует примерно через 50 мс после ВПСП, то синапс потенцируется. В ответ на изолированный спайк или ВПСП не происходит ничего; LTP является конкретным результатом точного тайминга ВПСП и спайка, как и предполагал Хебб! К тому же временные требования к LTP в этих исследованиях хорошо соответствуют тем, о которых первоначально сообщали Леви и Стюард. Это является примером того, что сейчас называется *зависящей от времени спайка пластичностью.*

Чем объясняется LTP-стимулирующий эффект обратного распространения потенциала действия? Ответ, конечно же: сильная деполяризация. НМДА-рецепторы имеют очень высокую аффинность к глутамату, поэтому медиатор остается связанным с рецептором на протяжении десятков миллисекунд. Тем не менее это связывание глутамата ни на что не влияет, если постсинаптическая мембрана не сильно деполяризована, потому что канал перекрыт ионом Mg^{2+}. Возникающего в нужное время потенциала действия достаточно, чтобы заставить эти спящие каналы вытолкнуть Mg^{2+}. Затем, пока глутамат все еще связан с рецептором, Ca^{2+} входит в клетку и запускает механизм LTP.

Ослабление синапсов

На примере простой модели нейронной сети, изображенной на рис. 25.4, мы увидели, что информация может быть сохранена как при повышении, так и при снижении эффективности синапсов. Вспомните теорию Хебба о том, что синапс становится сильнее или потенцируется, когда активность этого синапса соответствует сильной активации постсинаптического нейрона другими конвергирующими входами. Расширенным вариантом теории Хебба, разработанным с учетом двунаправленного (повышающего и понижающего) регулирования синаптической силы, является **теория БКМ,** названная так в честь ее авторов – Эли Бьененстока, Леона Купера и Пола Мунро, работающих в Университете Брауна.

Получив Нобелевскую премию 1972 г. по физике за разработку теории сверхпроводимости, Купер заинтересовался проблемой хранения памяти большими нейронными сетями (врезка 25.3). Вместе со своими студентами, Бьененстоком и Мунро, он показал, что связанные с опытом изменения в избирательности нейронного стимула отражают синаптические из-

менения, хранящие память в нейронных сетях; для объяснения того, как синапсы потенцируются и подавляются в случае изменения окружающей среды, ученые разработали синаптическое “правило обучения”. Ключевое предположение теории БКМ, опубликованной в 1982 г., заключается в том, что, если синапсы активны одновременно со слабой деполяризацией постсинаптической клетки другими входами, они будут подвергаться синаптической депрессии, а не LTP. Эта идея вдохновила на поиск долговременной синаптической депрессии в области CA1 гиппокампа с помощью стимулов, разработанных для вызывания слабой постсинаптической реакции. В 1992 г. Серена Дудек и Марк Беар, работавшие вместе в Университете Брауна, показали, что тетанусная стимуляция коллатералей Шаффера с низкой частотой (1–5 Гц) действительно вызывает синаптическую депрессию (рис. 25.11). Поскольку она происходит только в стимулированных синапсах, ее часто называют *гомосинаптической* **долговременной депрессией (long-term depression — LTD)**.

В настоящее время экспериментально установлено, что двунаправленная пластичность многих корковых синапсов действительно управляется двумя простыми правилами.

1. Синаптическая передача, происходящая одновременно с сильной деполяризацией постсинаптического нейрона, вызывает LTP активных синапсов.
2. Синаптическая передача, происходящая одновременно со слабой или умеренной деполяризацией постсинаптического нейрона, вызывает LTD активных синапсов.

Поскольку эти правила применимы ко многим корковым синапсам, важно понять, что LTD является широко распространенной формой синаптической пластичности. Свойства и механизмы LTD варьируются от одного типа синапса к другому (врезка 25.4). В некоторых синапсах ключевой переменной является точное время возникновения пре- и постсинаптического потенциала действия. Как указано во врезке 25.2, LTP может возникать, когда ВПСП, вызванный высвобождением глутамата в синапсе, *предшествует* потенциалу действия в постсинаптическом нейроне; это пример **пластичности, зависимой от времени спайка.** Во многих из этих самых синапсов результатом может быть LTD, а ВПСП, вызванный высвобождением глутамата, *следует* за постсинаптическим потенциалом действия (рис. 25.12).

Как и в случае с LTD, нам больше всего известно о механизме гомосинаптической долговременной депрессии в области CA1 гиппокампа, так что он станет фокусом нашего дальнейшего внимания.

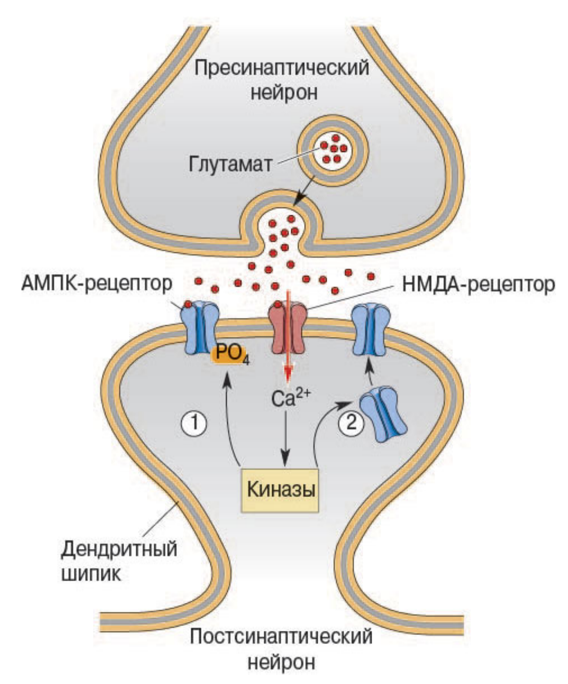


***Рис. 25.9.* Пути проявления LTP в CA1.** Ca^{2+}, поступающий через НМДА-рецептор активирует протеинкиназы. Это может вызвать LTP путем: 1) изменения эффективности существующих постсинаптических АМПК-рецепторов; 2) стимулирования встраивания новых АМПК-рецепторов

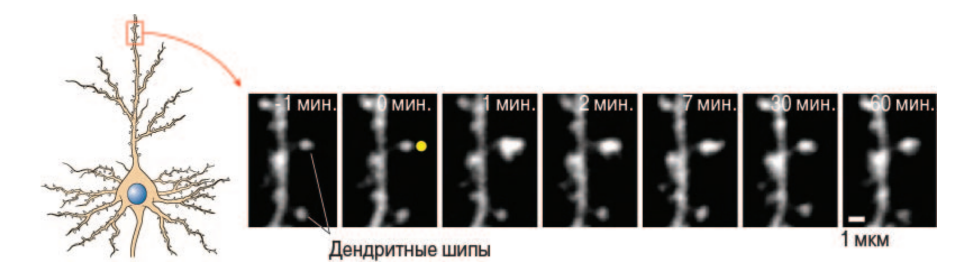


***Рис. 25.10.* Рост шипов после LTP.** Сегмент дендрита был заполнен флуоресцентным красителем и визуализирован в живых тканях с помощью специального микроскопа. После LTP шипы увеличивались и иногда разветвлялись для размещения новых синапсов. Каждый кадр представляет собой снимок дендрита в разное время, указанное в правом верхнем углу (в минутах). На кадре с обозначением *0 мин.* желтая точка указывает на то, что этот шип был повторно активирован глутаматом для индукции LTP. После LTP шип вырос, чтобы вместить больше АМПК-рецепторов. (*Источник:* изображения предоставлены Dr. Miquel Bosch, Massachusetts Institute of Technology)

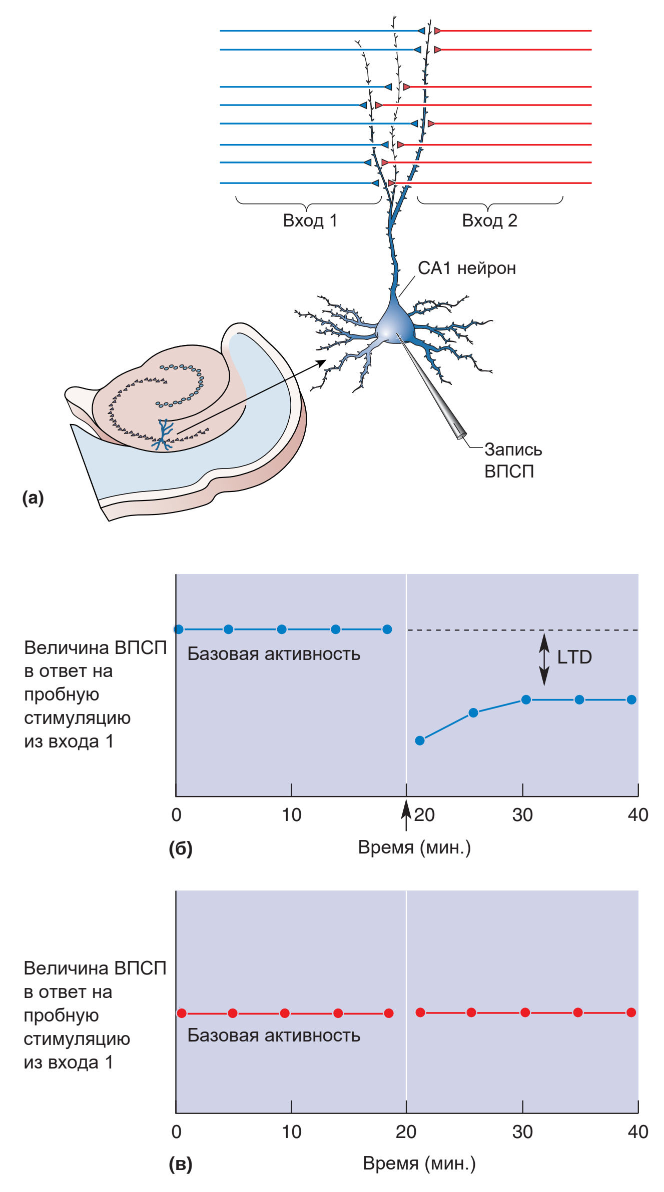
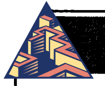


Рис. 25.11. **Гомосинаптическая LTD в гиппокампе.** (**а**) Реакция нейрона CA1 записывается, когда поочередно стимулируются два входа. LTD индуцируется на входе 1, к которому применили тетанус в 1 Гц (**б**) На графике показана запись эксперимента. Низкочастотный тетанус на входе 1 (стрелка) приводит к ослабленной реакции на стимуляцию этого входа. (**в**) LTD является зависимым от входа, поэтому нет изменений в реакции на раздражение входа 2 после тетануса на вход 1



Врезка 25.3. Дорогой открытий



Воспоминания памяти

Леон Купер

Меня много раз спрашивали: "Что привело вас от физики к нейронауке?" Лучшее, что я могу придумать, это повторить ответ Хамфри Богарта Клоду Рейнсу в *Касабланке*: "Меня плохо информировали". После публикации нашей теории сверхпроводимости я работал над другими "многоэлектронными" проблемами. Я пришел к выводу, что математические методы, используемые там, могут быть применены к "мультинейронным" проблемам. Хотя некоторые из них действительно были полезны, бо́льшая часть оказалась непригодна. Но самым полезным, пожалуй, стало мое убеждение в том, что теория, существенная в физических науках, является критически важной и в нейронауке.

Поэтому, когда я отклонился от высоких идей теоретической физики и занялся земными проблемами мозга, моей первой попыткой было построение сети нейронов, которые будут отображать некоторые из качественных характеристик, связанных с тем, что я назвал животной памятью. Я был соблазнен своим первым успехом, который заманивал меня дальше в эту экзотическую область. Именно это путешествие я и опишу.

В начале 1970-х гг. мы поняли, что нейронные сети могут сформировать разделенные представления о мире, которые являются "ассоциативными" (восстановление одного воспоминания может привести к другому воспоминанию, связанному переживанием с первым) и "адресно контентными" (воспоминания доступны через их содержание, а не физический адрес в сети). Такие представления устойчивы к потере отдельных нейронов и синапсов и, таким образом, дают кандидату почву для хранения памяти в мозгу животного. Но как эти представления могут быть встроены в нейронные сети? Другими словами, как может сила огромного количества синапсов, составляющих нейронные сети, быть настроена для получения карт, которые соответствуют конкретным воспоминаниям?

Это может произойти, если синаптическая модификация (или обучение) следует знаменитому правилу Хебба. Но хеббовская модификация синапсов нуждается в стабилизации. Поэтому Эли Бьененсток, Пол Мунро и я в 1982 г. предложили форму двунаправленной синаптической модификации, которая сочетает в себе хеббовскую модификацию — синаптическая потенциация, возникающая когда пре- и постсинаптические нейроны одновременно сильно активированы — с "антихеббовской" синаптической депрессией, возникающей, когда имеет место предсинаптическая активность и отсутствует сильная постсинаптическая реакция. Дальше мы предположили, что критический уровень постсинаптической реакции, при которой полярность синаптической модификации изменяется от депрессии к потенциации, так называемый "порог модификации" варьируется в зависимости от истории постсинаптической клеточной активности. Вместе эти предположения вели к стабилизации и различным другим желаемым свойствам. Полученная теория стала известна как синаптическая модификация БКМ.

В конце 1980-х гг. я приступил к длительному и очень плодотворному сотрудничеству с Марком Беаром, который также находился тогда в Брауне. Марк и его ученики проводили эксперименты на возбуждающих глутаматергических

синапсах в коре головного мозга, чтобы проверить достоверность предположений БКМ. Форма функции синаптической модификации БКМ была впервые подтверждена Дудеком и Беаром (1992) в гиппокампе, а также Кирквудом и Беаром (1994), показавшими такой же результат в зрительной коре. С тех пор эти результаты были подтверждены во многих областях неокортекса у многих видов животных — и молодых, и старых. Особый интерес представляют собой данные, показывающие, что те же принципы синаптической пластичности применимы и к нижневисочной коре человека — зоне, которая считается хранилищем визуальных воспоминаний. Все вместе эти данные подтверждают идею, что очень схожие принципы контролируют синаптическую пластичность у многих видов в самых разных областях мозга.

Согласно БКМ порог модификации θm, должен варьироваться в зависимости от истории постсинаптической корковой активности. Экспериментальная проверка этой гипотезы была впервые представлена Кирквудом, Марком Риволтом и Беаром (1996). Они сравнили синаптическую модификацию в зрительной коре нормальных животных и животных, выращенных в полной темноте, и обнаружили сдвиг ее функции в соответствии с теоретическим постулатом. Элизабет Куинлан, Бен Фипот и Беар в сотрудничестве с Ричардом Хуганиром из Медицинской школы Джона Хопкинса в 1999 г. продолжили демонстрировать, что соотношение двух отдельных субъединиц коркового НМДА-рецептора устанавливается в соответствии с историей активации коры, обеспечивая потенциальный механизм для скользящего порога модификации.

Последствия синаптической модификации БКМ в сетях, смоделированных для зрительной коры с помощью анализа и стимуляции, были показаны моими учениками Натаном Интратором, Харель Шуваль, Брайаном Блэйсом и многими другими; они соответствовали экспериментальным наблюдениям за изменениями в нейронной избирательности во время выращивания животных в различной визуальной среде. Таким образом, теория БКМ проложила мост между молекулярными механизмами синаптической модификации и системными свойствами распределенного хранения информации.

Учитывая уровень скептицизма, который вызвало обсуждение идей синаптической модификации 40 лет назад, я думаю, что разумным было бы сказать, что мы добились значительного прогресса. Наша первоначальная цель — построить теоретическую структуру, относящуюся к фундаментальным процессам мозга, которые были достаточно конкретными, чтобы их можно было проверить экспериментом, — была достигнута. Особенно отрадно, что эта теория вдохновила на эксперименты, которые, кроме подтверждения различных постулатов и предсказаний нашей теории, привели к открытию новых явлений, таких как долговременная гомосинаптическая депрессия и метапластичность. Возможно, самое главное то, что мы продемонстрировали удивительный пример плодотворного взаимодействия теории и эксперимента в нейронауке.

Источники

1. Bienenstock E.L., Cooper L.N., Munro P.W. 1982. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specifi city and binocular interaction in visual cortex. *Journal of Neuroscience* 2: 32–48.

2. Blais B., Cooper L.N., Shouval H. 2000. Formation of direction selectivity in natural scene environments. *Neural Computation* 12: 1057–1066.

3. Blais B.S., Intrator N., Shouval H.Z., Cooper L.N. 1998. Receptive field formation in natural scene environments: comparison of single-cell learning rules. *Neural Computation* 10: 1797–1813.

4. Dudek S.M., Bear M.F. 1992. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 89: 4363–4367.

5. Kirkwood A., Bear M.F. 1994. Homosynaptic long-term depression in the visual cortex. *Journal of Neuroscience* 14: 3404–3412.

6. Kirkwood A., Rioult M.C., Bear M.F. 1996. Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature* 381: 526–528.

7. Quinlan E.M., Philpot B.D., Huganir R.L., Bear M.F. 1999. Rapid, experience-dependent expression of synaptic NMDA receptors in visual cortex in vivo. *Nature Neuroscience* 2: 352–357.

8. Shouval H., Intrator N., Cooper L.N. 1997. BCM network develops orientation selectivity and ocular dominance in natural scene environment. *Vision Research* 37: 3339–3342.

Механизмы долговременной депрессии в CA1

В синапсе коллатералей Шаффера в CA1 были описаны две различные формы гомосинаптической LTD. Первая форма, открытая раньше, зависит от активации НМДА-рецептора. Вторая форма, обнаруженная через несколько лет, требует активации G-белка вместе с *метаботропными глутаматными рецепторами (mGluR)*. Здесь мы сосредоточимся на НМДА-рецептор-зависимой LTD.

Благодаря тому что НМДА-рецепторы впускают Ca^{2+} в постсинаптический нейрон, неудивительно, что для возникновения LTD необходимым условием является повышение постсинаптической $[Ca^{2+}]$. Но каким образом один и тот же сигнал, прохождение Ca^{2+} через НМДА-рецептор, может вызывать *одновременно* LTP *и* LTD? Ключевое различие заключается в *уровне* активации НМДА-рецептора (рис. 25.13). Когда постсинаптический нейрон слабо деполяризован, частичная блокировка каналов НМДА-рецепторов молекулами Mg^{2+} препятствует полному перетеканию Ca^{2+} в постсинаптический нейрон. С другой стороны, когда постсинаптический нейрон сильно деполяризован, блокировка молекулами Mg^{2+} полностью убирается, а Ca^{2+} перетекает в постсинаптический нейрон. Эти разные типы реакции на Ca^{2+} избирательно активируют разные типы ферментов. В отличие от киназ, которые активируются высокой $[Ca^{2+}]_i$, небольшие и продолжительные повышения $[Ca^{2+}]_i$ активируют *протеинфосфатазы* – ферменты, которые отделяют фосфатные группы от белков. Поэтому, если LTP присоединяет фосфатные группы, LTD очевидно убирает их. На самом деле в настоящее время биохимические данные указывают на то, что АМПК-рецепторы дефосфорилируются в ответ на

стимуляцию, которая индуцирует LTD (рис. 25.14). Кроме того, индукция гиппокампального LTD также может быть связана с интернализацией АМПК-рецепторов на синапсах. Таким образом, LTP и LTD отражают двунаправленное регулирование как фосфорилирования, так и количества постсинаптических АМПК-рецепторов.



Рис. 25.12. **Пластичность, зависимой от времени спайка.** Когда постсинаптические спайки последовательно следуют за ВПСП, вызванными предсинаптическими спайками, синапс становится сильнее. Однако, когда постсинаптические спайки последовательно предшествуют ВПСП, синапс ослабляется. Этот график связывает изменение синаптической силы с относительной разницей во времени



Рис. 25.13. **Активация НМДА-рецептора и двунаправленная синаптическая пластичность.** Долговременное изменение в синаптической передаче представлено на графике как функция уровня активации НМДА-рецептора во время обусловливающей стимуляции. Уровень активации НМДА-рецептора, при котором полярность синаптической модификации переключается с LTD *на* LTP, называется порогом модификации



Врезка 25.4. На переднем крае науки

Большой мир долговременной синаптической депрессии

В главе 14 (том 2) мы увидели, что мозжечок играет важную роль в обучении и запоминании двигательных навыков. Необычные цепи мозжечковой коры подкинули Дэвиду Марру из Университета Кембриджа идею, как может происходить это обучение. Сигнал из коры мозжечка начинается на крупных нейронах, называемых *клетками Пуркинье,* и эти клетки получают два сходящихся входа. Каждая клетка Пуркинье получает информацию от одного *лазящего волокна*, которое начинается в ядре продолговатого мозга, называемом *нижней оливой*. Синапсы лазящих волокон очень мощные и всегда побуждают клетки Пуркинье посылать потенциалы действия. *Параллельные волокна*, исходящие из гранулярных клеток мозжечка, обеспечивают второй сигнал, а их организация совсем другая. Каждая клетка Пуркинье получает слабые синапсы параллельных волокон от по меньшей мере 100 000 различных гранулярных клеток. Марр предположил, что такая необычная конвергенция сигналов параллельных и лазящих волокон в дендриты клеток Пуркинье отвечает за моторное обучение. Он предположил, что: 1) сигнал лазящих волокон несет сигналы об ошибках, указывающие на то, что движение не оправдало ожиданий; и 2) исправления вносятся путем корректировки эффективности сигналом в клетку Пуркинье из параллельных волокон. Теория была модифицирована Джеймсом Альбусом в Центре космических полетов Годдарда в Гринбелте, штат Мэриленд, чтобы четко предсказать LTD синапса параллельного волокна, *если он активен в то же время, что и лазящее волокно к постсинаптической клетке Пуркинье.*

Масао Ито и его коллеги из Токийского университета протестировали эту идею путем сопряжения электрической стимуляции лазящих волокон со стимуляцией параллельных волокон. Удивительно, они обнаружили, что после этой процедуры сопряжения активация только параллельных волокон приводила к меньшей постсинаптической реакции клетки Пуркинье (рис. А). Теперь понятно, что для индукции этой формы LTD требуется большой всплеск постсинаптической концентрацией [Ca^{2+}], вызванный активацией лазящего волокна, совпадающей с активацией метаботропного рецептора глутамата 1 типа (mGluR1) параллельными волокнами. Это соединение запускает интернализацию АМПК-рецепторов и ослабление синаптической передачи на параллельные волоконные синапсы. Похожая по механизму действия форма mGluR-зависимой LTD была позже обнаружена в гиппокампе, хотя для нее не требовался всплеск Ca^{2+}.

В других синапсах в мозге активация mGluRs запускает LTD совершенно другим способом. Например, в прилежащем ядре активация постсинаптического mGluR5 стимулирует синтез эндоканнабиноидов, которые распространяются назад к предсинаптической терминали и вызывают стойкое снижение высвобождения глутамата (с эндоканнабиноидами вы познакомились в главе 6 (том 1); см. врезку 6.2).

Еще один вариант LTD был обнаружен в неокортексе. В некоторых пирамидальных нейронах новой коры эндоканнабиноиды высвобождаются в ответ на дендритные потенциалы действия. Если эти эндоканнабиноиды воздействуют на

терминали глутаматергического аксона одновременно с высвобождением глутамата, то эти синапсы подавляются. Данный механизм предъявляет временные требования к LTD, так как она индуцируется, когда постсинаптический спайк (вызывающий высвобождение эндоканнабиноидов) на несколько десятков миллисекунд предшествует предсинаптическому спайку.

Каждый механизм LTD налагает разные ограничения на паттерны активности, которые вызывают синаптическую пластичность. Мы можем предположить, что они эволюционировали, чтобы оптимизировать участие синаптической пластичности в функционировании различных мозговых цепей.

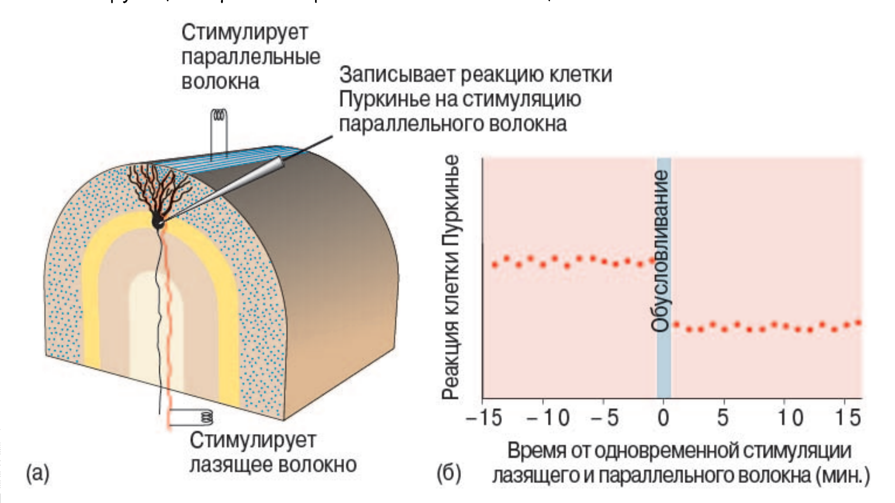


Рис. А. Мозжечковая LTD. (а) Экспериментальная установка для демонстрации LTD. Производится запись величины реакции клетки Пуркинье на стимуляцию "пучка" параллельных волокон. Обусловливание подразумевает сопряжение стимуляции параллельных волокон и стимуляции лазящих волокон. (б) График выполненного таким образом эксперимента. После сопряжения наблюдается LTD реакции, вызванной стимуляцией параллельных волокон

Оборот глутаматных рецепторов

Помимо открытия многих моментов, касающихся синаптической основы обучения и памяти, исследования LTP и LTD привели к гораздо более глубокому пониманию того, как в мозге поддерживается синаптическая передача. Современные исследования показали, что АМПК-рецепторы в постсинаптической мембране постоянно добавляются и удаляются даже при отсутствии синаптической активности. Ученые считают, что половина синаптических АМПК-рецепторов заменяется каждые 15 мин.! Однако, несмотря на этот удивительный оборот, синаптическая передача будет оставаться стабильной, поскольку, когда один рецептор добавляется, другой – удаляется. LTP и LTD нарушают это равновесие, приводя к обще-

му увеличению или уменьшению емкости синаптической мембраны для АМПК-рецепторов.

Емкость постсинаптической мембраны определяется размером ее подложки или, как ее называют, *белками ячейки*. Представьте себе подложку в виде упаковки для яиц, где белки ячейки образуют каждую лунку для яйца. АМПК-рецепторы – это яйца, которые заполняют упаковку. Пока размер упаковки не меняется, синаптическая передача стабильна, даже если отдельные яйца постоянно заменяются (рис. 25.15).

Для стабильной LTP требуется увеличение размера упаковки и добавление новых яиц. Детали того, как это происходит на молекулярном уровне, остаются областью интереса активных исследований, и сегодняшние открытия могут опровергнуть вчерашние эксперименты. Тем не менее есть доказательства того, что белок, называемый PSD-95 (белок постсинаптического уплотнения с молекулярной массой 95 килодальтон), может входить в состав “упаковки для яиц”. Увеличение экспрессии PSD-95 в нейроне увеличивает синаптическую емкость АМПК-рецепторов. К тому же существуют доказательства того, что новыми яйцами могут быть АМПК-рецепторы, которые содержат характерную субъединицу, называемую GluR1. LTP может выбороч-

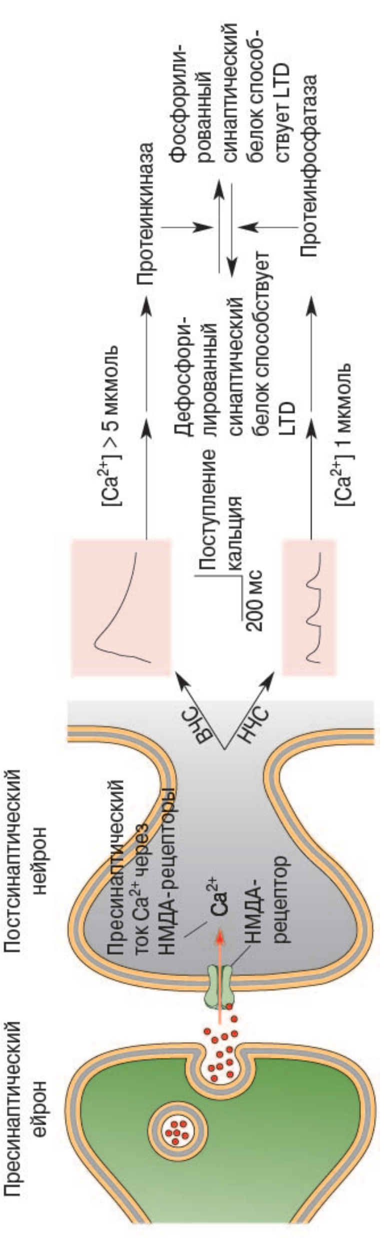


***Рис. 25.14.* Модель, демонстрирующая, что Ca^{2+} может запускать как LTP, так и LTD в гиппокампе.** Высокочастотная стимуляция (ВЧС) производит к LTP, вызывая большое возрастание [Ca^{2+}]. Низкочастотная стимуляция (НЧС) вызывает LTD, приводя к меньшему повышению [Ca^{2+}]. (*Источник:* адаптировано из [*Bear* and *Malenka*, 1994, fig. 1])

но увеличивать количество GluR1-содержащих АМПК-рецепторов в мембране. Через некоторое время эти рецепторы заменяются теми, в которых отсутствует GluR1. Представьте себе по аналогии, что нейрон содержит заначку с синими пасхальными яйцами, которые можно положить в коробку в ответ на стимуляцию, вызванную LTP. Со временем синие яйца заменяются неокрашенными яйцами. Но поскольку размер коробки увеличился, суммарное количество яиц в ней также повышается.

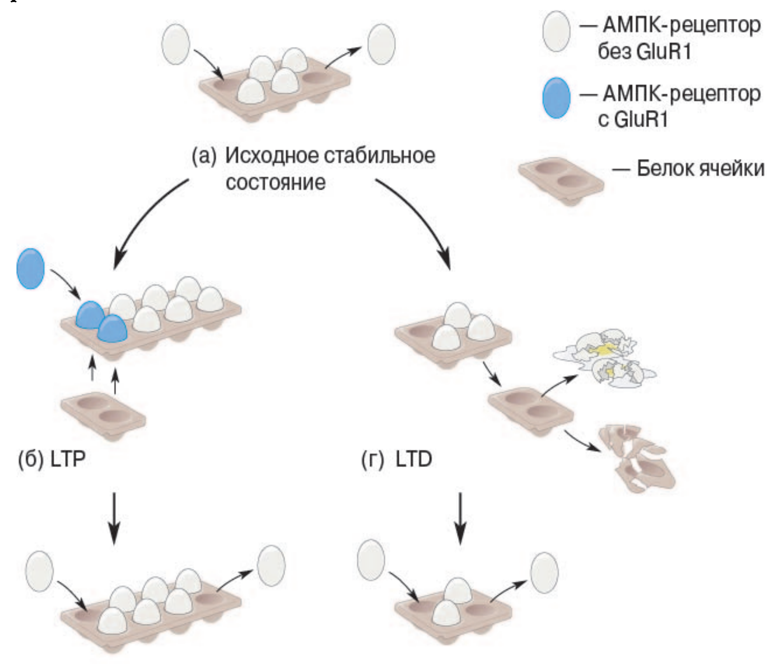


Рис. 25.15. **Модель яичной упаковки оборота АМПК-рецепторов в синапсе.** Каждое яйцо представляет собой АМПК-рецептор, а упаковка представляет синаптическую емкость для рецепторов, которая может быть определена количеством PSD-95. (а) Исходное стабильное состояние. Каждый удаляемый АМПК-рецептор заменяется новым рецептором. (б) LTP. Добавлено большее количество PSD-95, повышая синаптическую емкость АМПК-рецепторов. Новые рецепторы (синие) содержат субъединицу GluR1. (в) Новое стабильное состояние. Со временем продолжающийся оборот рецепторов заменяет их на GluR1. (г) LTD. Отдельные PSD-95 разрушаются, снижая синаптическую емкость АМПК-рецепторов. (д) Новое стабильное состояние после LTD

И наоборот, для стабильной LTD требуется уменьшение размера яичной упаковки, что уменьшает емкость для яиц. Исследования показали, что стимуляция, вызывающая LTD, приводит как к разрушению PSD-95, так и к итоговой утрате АМПК-рецепторов постсинаптической мембраной.

Долговременная потенциация, депрессия и память

LTP и LTD привлекли большой интерес, поскольку теоретические работы показали, что эти механизмы синаптической пластичности могут способствовать формированию декларативной памяти. Недавние исследования подтвердили, что типы зависимой от НМДА-рецепторов синаптической пластичности, которой характеризуется гиппокамп, также встречаются по всему неокортексу, включая зону IT, где образуются воспоминания о знакомых лицах (рис. 25.16). Похоже, что пластичность многих синапсов в коре мозга регулируется аналогичными правилами и использует аналогичные механизмы (однако помните, что есть много исключений из этих "правил", и они применимы не ко всем синапсам, даже в пределах одной структуры).

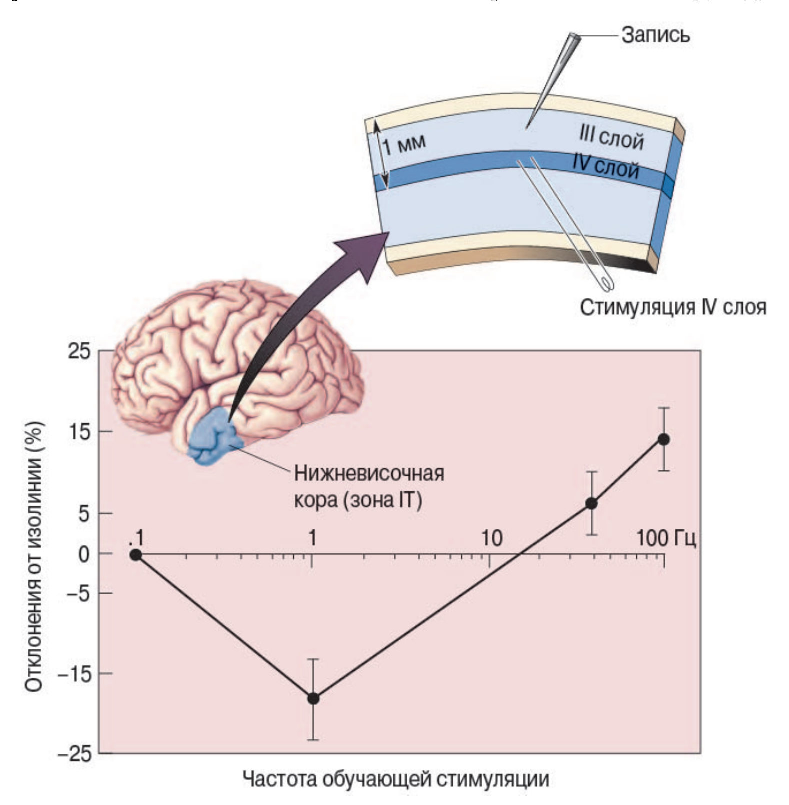


Рис. 25.16. **Двунаправленные синаптические модификации в зоне IT у человека.** Срезы височной коры человека, удаленные в ходе операции для получения доступа к более глубоким структурам, были сохранены *in vitro*. Синаптические реакции записывались после различных видов тетанусной стимуляции. Как и в случае стимуляции у крыс, стимуляция CA1 с частотой 1 Гц приводила к LTD, а с частотой 100 Гц — к LTP. (*Источник:* адаптировано из [*Chen* et al., 1996])

LTP и LTD являются явно привлекательными моделями, но какие данные указывают на их связь с памятью? Пока все, что мы описали, является возможной нейронной основой памяти при условии, что мозг стимулируется электрически! Одной из методик было введение стимулирующих и записывающих электродов в гиппокамп и использование их для мониторинга состояния синаптической передачи во время обучения. Из-за распределенной природы памяти успех такого подхода требует использования особенно энергичного типа обучения, называемого *ингибиторным избеганием*. В этом эксперименте крысу учат ассоциировать место (темную сторону коробки) с негативным опытом (ударом током) (рис. 25.17, *а*). Животные всех типов (от мух до людей) научатся избегать мест, где они получили удар током, всего после одного такого опыта (в зависимости, конечно, от силы удара). Этот тип обучения не является скрытым и не производит паттерны активации гиппокампа. Широкая активация гиппокампа после обучения ингибиторному избеганию дала исследователям возможность обнаружить изменения в синаптической передаче в синапсах между коллатералями Шаффера и CA1, и *вуаля!* – наблюдаем LTP (рис. 25.17, *б*). В других экспериментах, когда животных вместо удара ногой подвергали воздействию новой среды, также возникало LTD. Эти эксперименты говорят нам о том, что обучение действительно приводит к LTP и LTD в синапсах гиппокампа.

Другой подход заключался в том, чтобы увидеть, участвуют ли молекулы, задействованные в LTP и LTD, также в обучении и запоминании. Например, обе формы синаптической пластичности требуют активации НМДА-рецепторов. Чтобы оценить возможную роль НМДА-рецепторов гиппокампа в обучении, исследователи вводили блокатор НМДА-рецепторов в гиппокамп крыс, проходящих обучение ингибиторному избеганию. Это препятствовало формированию памяти о негативном опыте. Эти эксперименты, в которых блокаторы НМДА-рецепторов вводились в гиппокамп крыс, в то время как их обучали проходить водный лабиринт (см. рис. 24.20), были основаны на новаторских исследованиях Ричарда Морриса в конце 1980-х гг. в Эдинбургском университете. В отличие от нормальных животных, эти крысы не могли обучиться правилам игры или запомнить место спасительной платформы. Данный результат представил первые доказательства того, что НМДА-рецептор-зависимые процессы играют роль в запоминании.

Революционно новый подход к молекулярной основе обучения и памяти был предложен Сусуму Тонегавой в Массачусетском технологическом институте. Тонегава, занявшийся нейронаукой после того, как получил Нобелевскую премию в1987 г. за исследования в области иммунологии, пришел к выводу, что молекулы и поведение можно объединить вместе,

манипулируя генами у экспериментальных животных. Этот метод уже был успешно опробован на таких простых организмах, как плодовые мушки (врезка 25.5), но не на млекопитающих. В своем первом эксперименте на мышах Тонегава Альчино Сильва и их коллеги “нокаутировали” (удалили) ген одной субъединицы (α) CaMKII и обнаружили параллельные дефекты в гиппокампальной LTP и в памяти. С тех пор производились манипуляции над многими генами мышей с целью определить роль механизмов LTP и LTD в обучении. LTP, LTD и обучение имеют много общих требований.

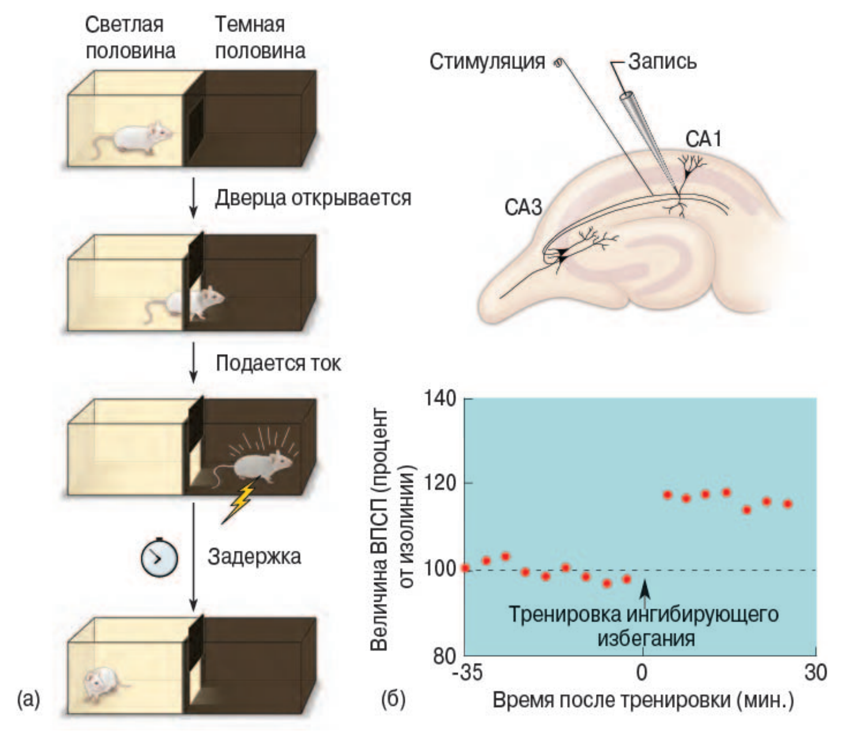


Рис. 25.17. **LTP в CA1, вызванная обучением.** В этом эксперименте электроды были имплантированы в гиппокамп крысы, чтобы контролировать силу синаптической передачи до и после обучения избеганию (а) Крысу поместили в коробку, разделенную на светлую и темную стороны закрытой перегородкой. Когда перегородка открывалась, крыса устремлялась в темную часть, чтобы избежать света. В темной части коробки крыса получала удар током. Чтобы проверить возникновение следа памяти, можно измерить время, необходимое крысе для повторного входа в темную часть коробки через разные промежутки времени после первоначального опыта. (б) Записи синаптической передачи в зоне CA1 показали очевидность LTP, когда формировался этот тип памяти. (*Источник:* адаптировано из [*Whitlock* et al., 2006])



Врезка 25.5. **Это интересно**

Мутанты памяти

Из нескольких сотен тысяч вырабатываемых нейроном белков некоторые способны играть более важную роль в обучении, чем остальные. Возможно, некоторые белки даже играют *уникальную* роль в обучении и памяти. Излишне говорить, что мы могли бы значительно продвинуться вперед в понимании молекулярной основы и расстройств обучения, если бы смогли идентифицировать такие гипотетические “молекулы памяти”.

Напомним, что каждая молекула белка является результатом считывания гена. Один из способов обнаружить “белок памяти” — удалять гены по одному и смотреть, приведет ли это к определенному нарушению в обучении. Именно эту стратегию Сеймур Бензер, Ядин Дудай и их коллеги из Калифорнийского технологического института пытались применить к плодовой мушке *Drosophila melanogaster*. С давних пор *дрозофила* является излюбленным подопытным видом генетиков, но возникает логичный вопрос — до какой степени плодовые мушки подвержены обучению. К счастью, *дрозофила* способна выполнять те же трюки, которым обучаются и другие беспозвоночные, наподобие *Aplysia*. Например, плодовые мушки могут запомнить, что определенный запах предвещает удар током. Они демонстрируют память об этом после обучения тем, что улетают прочь при воздействии данного запаха. Стратегия заключалась в том, чтобы вывести мушек-мутантов, подвергая их воздействию химических веществ или рентгеновских лучей. Затем им позволяли размножаться, а их потомство тестировали на предмет поведенческих недостатков. Первый мутант, показавший довольно конкретное нарушение обучения, был описан в 1976 г. и

Несмотря на сильные стороны, этот генетический подход имеет ряд серьезных ограничений. Потеря функции, например LTP или обучения, может быть вторичным следствием нарушений развития, вызванных отсутствием определенного белка. Более того, поскольку белок отсутствует во всех клетках, которые его в норме экспрессируют, бывает трудно с точностью определить, где и каким образом молекула участвует в обучении. По этим причинам исследователи попытались найти способ ограничить свои генетические манипуляции определенным временем и местом. Интересным примером такого подхода является ограничение Тонегавой и его коллегами места и времени удаления генов у мышей – НМДА-рецепторов в CA1, начиная приблизительно с трехнедельного возраста. Эти животные показали поразительные нарушения в LTP, LTD и выполнении задания с водным лабиринтом, таким образом открыв важную роль НМДА-рецепторов зоны CA1 в этом типе обучения.

Если слишком слабая активация НМДА-рецепторов гиппокампа плохо влияет на обучение и память, то что произойдет, если мы увеличим количество НМДА-рецепторов? Поразительно, но генетически модифици-

получил имя Данс. Другие мутанты с дефицитами памяти были описаны позже и получили имена по названию овощей — Брюква и Капуста. Следующей задачей было точно определить, какие белки у них были удалены. Оказалось, что у всех трех мутантов памяти отсутствовали определенные белки во внутриклеточных сигнальных путях.

В этих первых работах с *дрозофилами* индуцированные мутации возникали спонтанно, и за этим следовал большой отбор, чтобы сначала найти нарушение обучения, а затем точно определить, какой ген отсутствует. Однако в последнее время методики генной инженерии позволили выполнять крайне точные делеции известных генов не только у дрозофил, но и у млекопитающих. Так, например, в 1992 г. Сусуму Тонегава, Альчино Сильва и их коллеги из Массачусетского технологического института смогли выделить и удалить одну субъединицу (α) кальций-кальмодулин-зависимой протеинкиназы-II у мышей. Эксперименты и ранее предполагали, что этот белок имеет решающее значение для индукции долговременной потенциации. С уверенностью можно было сказать, что у этих мышей имелись явные нарушения LTP в гиппокампе и неокортексе. Кроме того, при прохождении водного лабиринта Морриса они показали тяжелые нарушения памяти. Следовательно, эти мыши были такими же мутантами памяти, как их дальние родственники Данс, Брюква и Капуста.

Должны ли мы сделать вывод, что недостающие белки у этих мутантов и есть неуловимыми "молекулами памяти"? Нет. Все мутанты, помимо нарушений памяти, проявляли и другие поведенческие недостатки. В настоящее время мы можем сделать вывод, что животные, выросшие без этих белков, являются необычайно плохими учениками. Однако на самом деле исследования открыли огромную важность путей специфичных вторичных посредников при переводе мимолетного опыта в долговременную память.

рованные животные, которые синтезировали повышенное количество НМДА-рецепторов, проявляли *улучшенную* способность к обучению при решении некоторых задач. Собранные вместе фармакологические и генетические исследования свидетельствуют о том, что НМДА-рецепторы гиппокампа играют ключевую роль не только в синаптической модификации, например LTP и LTD, но также в обучении и памяти.

Синаптический гомеостаз

Синаптическая пластичность широко представлена в головном мозге, а ее анализ нейроучеными-теоретиками обнаружил, что это может представлять проблему. Чтобы проиллюстрировать данный вывод, давайте рассмотрим хеббовское синаптическое усиление. Синапсы потенцируются, когда они активны одновременно с постсинаптическим нейроном-мишенью. Когда эти синапсы подвергаются LTP, они оказывают большее влияние на постсинаптическую клетку, делая ее реактивность более вероятной и тем самым вызывая дальнейшее потенцирование всех синапсов, которые активны в это же время. Компьютерное моделирование показывает, что в

конечном итоге все синапсы на нейроне будут потенцированы, а избирательность стимула (и память) будет утрачена. Похожая проблема может возникать с синаптической депрессией: за счет снижения постсинаптической активности LTD повышает вероятность ослабления синапсов до тех пор, пока они не исчезнут совсем. Поэтому неконтролируемая синаптическая пластичность может привести к нестабильным реакциям нейронов. Как мы узнали из главы 15, *гомеостаз* представляет собой термин, используемый для описания регуляторных процессов, поддерживающих внутреннюю среду организма в узком физиологическом диапазоне. Должны существовать гомеостатические механизмы, обеспечивающие стабильность и сохраняющие синаптический вес в пределах полезного динамического диапазона. Здесь мы обсудим два таких механизма.

Метапластичность

Рассмотрим еще раз график на рис. 25.13. Он показывает, что слабая активация НМДА-рецептора вызывает LTD, а сильная активация НМДА-рецептора вызывает LTP. На определенном уровне умеренной активации НМДА-рецептора, находящемся между показателями, которые требуются для LTD и LTP, не происходит никаких весомых изменений. Это значение называется *порогом синаптической модификации*. Теория БКМ предполагает, что значение порога модификации корректируется в зависимости от истории комплексной постсинаптической активности. Поэтому, когда активность возрастает, возможно, из-за слишком большой LTP, порог модификации повышается, делая возникновение LTP более трудным. И наоборот, если уровни активности падают, возможно, из-за слишком большой LTD, порог модификации снижается, что делает LTD менее вероятной, а LTP — легче вызываемой. Этот общий принцип, который гласит, что правила синаптической пластичности изменяются в зависимости от истории синаптической или клеточной активности, называется **метапластичностью**. Компьютерное моделирование показало, что постоянные корректировки значения порога модификации гарантируют, что синаптические модификации будут ограничены, чтобы нейронная избирательность стимулов и память сохранялась.

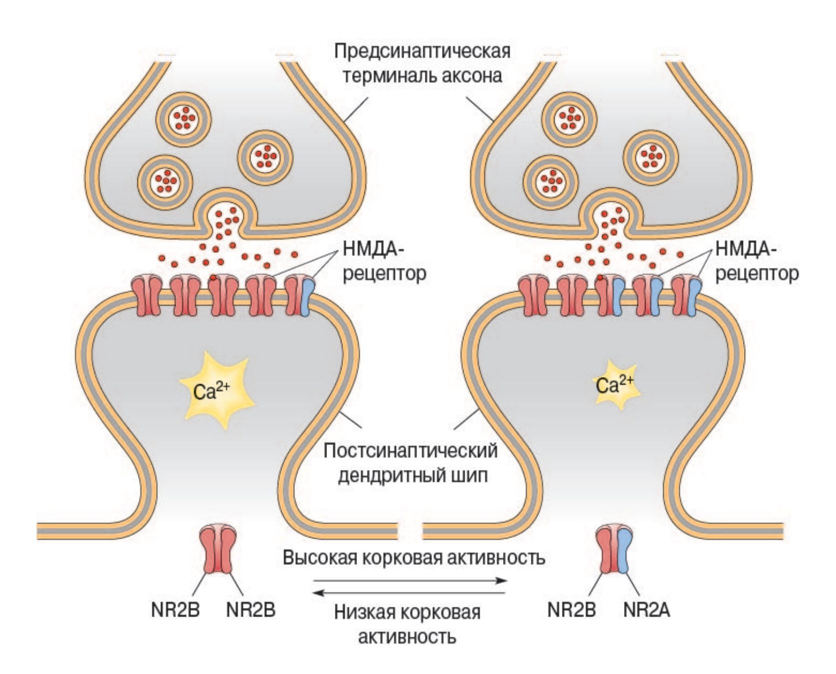
Исследования, вдохновленные теорией БКМ, подтвердили существование метапластичности. Хотя многие разнообразные механизмы способствуют скольжению порога модификации, один из них, похоже, корректирует молекулярный состав самих НМДА-рецепторов. НМДА-рецепторы состоят из четырех субъединиц: двух NR1-субъединиц и двух NR2-субъединиц. Во многих синапсах коры мозга в создании рецептора принимают участие два подтипа NR2-субъединиц: NR2A и NR2B. Соотношение NR2A- и NR2B-субъединиц определяет свойства рецептора, в том числе сколько ионов Ca^{2+} может пройти и какие внутриклеточные ферменты активируются.

LTP происходит с большей вероятностью, когда на синапс экспрессируется больше NR2B-содержащих рецепторов, тогда как при экспрессии большего количества NR2A-содержащих рецепторов с большей вероятностью возникнет LTD. Соотношение NR2A- и NR2B-содержащих рецепторов частично зависит от относительного содержания этих белков в нейроне. Исследования показали, что после периода высокой мозговой активности коры уровни NR2A повышаются, а уровни NR2B снижаются, обеспечивая преобладание LTD над LTP. С другой стороны, уровни NR2B повышаются, а уровни NR2A понижаются после периода низкой корковой активности, обеспечивая преобладание LTP над LTD (рис. 25.18). Эти изменения в составе субъединиц НМДА-рецептора происходят относительно медленно, в течение нескольких часов, предположительно потому, что зависят от синтеза новых белковых субъединиц.

Синаптическое масштабирование

В серии классических экспериментов, восходящих к 1930-м гг., выдающийся физиолог Уолтер Кэннон (с которым мы познакомились в главе 18) показал, что пересечение нерва, ведущего к мышце, приводит к увеличению электрической возбудимости и чувствительности мышцы к АХ, нейромедиатору нервно-мышечного соединения. Это явление, называемое *денервационной сверхчувствительностью*, как было показано позже, является широко распространенной реакцией нейронов на потерю синаптического входа. И все же денервация не является необходимым условием, чтобы вызвать сверхчувствительность. Подобная реакция происходит, если рецепторы нейромедиатора блокируются фармакологически или электрический сигнал к мышцам или нейронам заглушается тетродотоксином (ТТХ). Кэннон предположил, что это напоминает гомеостатическую реакцию возбудимых клеток на потерю источника сигнала.

Аналогичное явление имеет место в корковых нейронах после манипуляций с суммарным синаптическим входом. Когда корковые нейроны заглушаются с помощью ТТХ, их электрическая возбудимость увеличивается, как и сила возбуждающих синапсов, образованных на них. Но каким образом такая грубая корректировка общей синаптической силы влияет на тонко настроенные паттерны синаптического веса, которые содержат сохраненные воспоминания? Джина Турриджано и ее коллеги из университета Брандайса обнаружили, что *относительные различия* силы синапсов на нейроне остаются неизменными, даже когда абсолютные показатели возрастают и спадают; т.е. нейрон корректируется путем умножения (или деления) значений веса всех синапсов на одно и то же число. Эта корректировка абсолютной синаптической эффективности, которая сохраняет относительное распределение веса синапсов, называется **синаптическим масштабированием**.



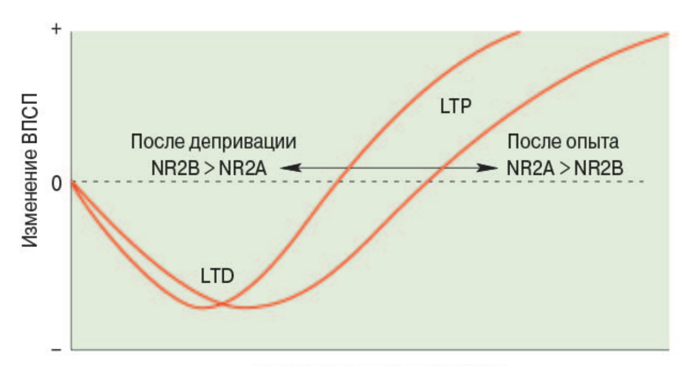


Рис. 25.18. **Скользящий порог модификации.** Эксперименты, в которых корковая активность понижена в течение нескольких дней, показаны сдвигом в кривой, которая отражает частоту стимуляции, необходимой для LTP и LTD. Снижение активности способствует преобладанию LTP над LTD, тогда как повышение активности способствует преобладанию LTD над LTP. Этот сдвиг частично объясняется изменениями в субъединичном составе НМДА-рецепторов. НМДА-рецепторы с большим количеством NR2B-субъединиц пропускают больше Ca^{2+}. (*Источник:* адаптировано из [*Bear*, 2003])

Как и в случае с метапластичностью, множество механизмов способствует синаптическому масштабированию. Один из них, вероятно, использует проникновение Ca^{2+} в тело клетки через потенциал-зависимые кальциевые каналы и активацию кальций-кальмодулин-зависимой киназы IV (CaMKIV, близкого родственника CaMKII) для регуляции экспрессии генов. Период повышенной активности увеличивает CaMKIV-зависимую экспрессию генов, тогда как период бездействия уменьшает ее. Итоговым результатом этих изменений в экспрессии генов является удаление или вставка глутаматных рецепторов в синапсах по всей клетке (как НМДА-рецепторов, так и АМПК-рецепторов). Как и метапластичность, масштабирование занимает более длительный период времени (от часов до дней), чем индукция LTP или LTD (которым требуются секунды или минуты). Это время необходимо для синтеза (или распада) белков, требуемых для корректировки сил тысяч синапсов, воздействующих на нейрон.

Благодаря метапластичности и масштабированию нейрон удерживает крышку на кипящей поверхности непрерывной синаптической пластичности. Когда активность слишком высокая в течение слишком долгого времени, эти механизмы дают толчок развитию LTD и уменьшению синаптического веса. Когда активность слишком низкая, они запускают LTP и увеличивают синаптический вес. Должное функционирование нейронов, зависящие от опыта сдвиги избирательности, а также обучение и память — все это требует соответствующего баланса синаптической изменчивости и стабильности.

КОНСОЛИДАЦИЯ ПАМЯТИ

Мы видели, что память может быть результатом зависимых от опыта изменений в синаптической передаче. В большинстве случаев синаптической пластичности передача изначально модифицируется как следствие изменения количества фосфатных групп, присоединенных к белкам синаптической мембраны. В случае LTD и LTP это происходит на постсинаптическом АМПК-рецепторе и в белках, регулирующих число АМПК-рецепторов в синапсе.

Добавление фосфатных групп к белку может изменить синаптическую эффективность и сформировать память, но только до тех пор, пока фосфатные группы остаются прикрепленными к этому белку. Фосфорилирование как механизм долговременной консолидации памяти проблематично по двум причинам.

1. Фосфорилирование белка не является постоянным. Со временем фосфатные группы удаляются, тем самым стирая память.

2. Сами по себе молекулы белка не являются постоянными. Большинство белков в мозге имеет продолжительность жизни менее двух недель и постоянно подвергается процессу замены. Трудно предположить, что воспоминания, связанные с изменениями в отдельных белковых молекулах, могут пережить такой темп молекулярного оборота.

Таким образом, нам нужно рассмотреть механизмы, которые могут преобразовать то, что изначально является изменением фосфорилирования синаптического белка в форму, которая может сохраняться на протяжении всей жизни.

Постоянно активные протеинкиназы

Фосфорилирование синаптических белков и память могли бы поддерживаться, если бы киназы, ферменты, которые присоединяют фосфатные группы к белкам, были сделаны так, чтобы оставаться "активными" все время. Обычно киназы жестко регулируются и "включаются" только в присутствии вторичного посредника. Но что, если бы обучение изменило эти киназы таким образом, чтобы они больше не нуждались во вторичном посреднике? Соответствующие синаптические белки оставались бы фосфорилированными все время.

Последние данные свидетельствуют о том, что некоторые киназы могут стать независимыми от их вторичного посредника. В качестве примера давайте рассмотрим изменения, которые встречаются в двух протеинкиназах при LTP в гиппокампе.

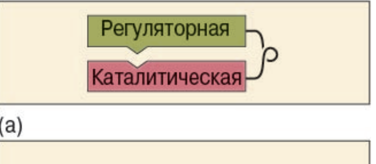
CaMKII

Напомним, что вход Ca^{2+} в постсинаптическую клетку и активация CaMKII необходима для индукции LTP в CA1. Исследования показали, что CaMKII остается "включенной" еще долгое время после того, как $[Ca^{2+}]_i$ снизился обратно до низкого уровня.

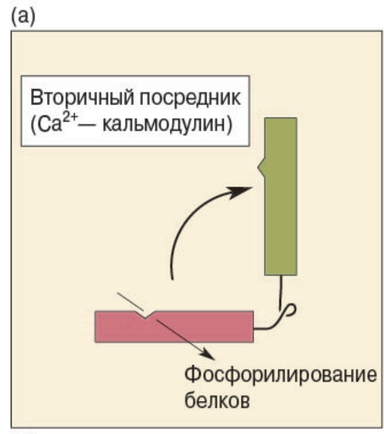
CaMKII состоит из десяти субъединиц, расположенных в виде розетки. Каждая субъединица катализирует фосфорилирование субстратных белков в ответ на повышение Ca^{2+}-кальмодулина. Как CaMKII может быть активен постоянно? Ответ требует некоторых знаний о том, как этот фермент обычно регулируется (рис. 25.19). Конструкция каждой субъединицы напоминает карманный нож, состоящий из двух частей, соединенных шарниром. Одна часть, называемая *каталитической областью*, выполняет реакцию фосфорилирования. Другая часть называется *регуляторной областью*. Обычно в отсутствие подходящего вторичного посредника нож закрыт, и каталитическая область прикрыта регуляторной

областью. Это удерживает фермент в “выключенном” состоянии. Нормальное действие вторичного посредника (Ca^{2+}-кальмодулина) должно обеспечить открывание ножа, но только до тех пор, пока присутствует сам посредник. Как только посредник удаляется, молекула обычно складывается, и киназа снова выключается. Однако после LTP, похоже, что нож не может полностью закрыться в α-субъединице CaMKII. Открытая каталитическая область продолжает фосфорилировать субстраты CaMKII.

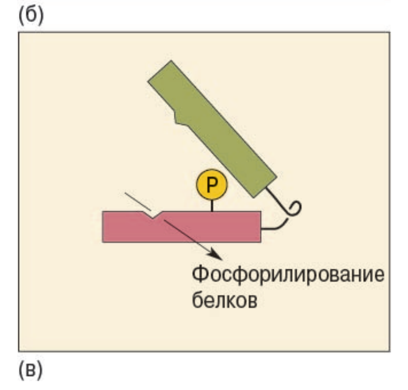
Как может шарнир молекулы протеинкиназы сохраняться открытым? Ответ заключается в том факте, что CaMKII является *аутофосфорилирующей протеинкиназой*; каждая субъединица в молекуле CaMKII может быть фосфорилирована соседней субъединицей. Следствием субъединичного фосфорилирования является то, что нож остается открытым. Если изначальная активация CaMKII Ca^{2+}-кальмодулином достаточно сильна, аутофосфорилирование будет происходить с большей скоростью, чем де-фосфорилирование, и молекула будет включена. Постоянная активность CaMKII может способствовать поддержанию синаптической потенциации, например поддерживая постсинаптические АМПК-рецепторы фосфорилированными. Общая идея, состоящая в том, что аутофосфорилирующая киназа способна хранить информацию в синапсе, была впервые предложена Джоном Лисманом из университета Брандейса и называется **гипотезой молекулярного выключателя.**



(а)



(б)



(в)

Рис. 25.19. **Регулирование CaMKII.** (а) Шарнироподобная субъединица CaMKII обычно “выключена”, когда каталитическую область покрывает регулирующая область. (б) Шарнир открывается при активации молекулы с помощью Ca^{2+}-связывающего кальмодулина, освобождая каталитическую область для присоединения фосфатных групп к другим белкам. (в) Сильное повышение Ca^{2+} может вызвать фосфорилирование (P) одной субъединицы с помощью другой (автофосфорилирование), что позволяет каталитической области оставаться постоянно “активной”

Протеинкиназа М-зета

Недавнее исследование добавило нового игрока на поле поддержания LTP и некоторых форм памяти — *протеинкиназу М-зета* (*PKM*). Восхищение, вызванное ролью этой протеинкиназы, началось с работы Тодда Сактора из Медицинского центра Даунстейт в Государственном университете Нью-Йорка. Сактор и его коллеги показали, что инъекция в мозг небольшого пептида, называемого ZIP, предназначенного для подавления PKMζ, может стереть LTP и воспоминания, сформированные за много дней до инъекции. Проще говоря, ZIP убивает воспоминания. Это интригующее открытие свидетельствует о том, что постоянная активность PKMζ поддерживает изменения в силе синапсов, продолжая фосфорилировать свои субстраты. ZIP с помощью временного торможения киназы позволяет этим субстратам дефосфорилироваться и таким образом стирает след памяти.

Как может PKMζ оставаться постоянно активной в ответ на синаптическую активность? Настоящая модель предполагает, что мРНК для этой киназы содержится в синапсах, но, как правило, не транслируется в белок. Сильная синаптическая активация и соответствующее ей повышение [Ca^{2+}] вызывает вспышку синтеза синаптического белка и рождение новой молекулы PKMζ. PKMζ фосфорилирует синаптические белки, участвующие в регуляции числа АМПК-рецепторов, и белки, участвующие в регуляции трансляции мРНК в синапсе. Если включить трансляцию, то при отсутствии повышенной [Ca^{2+}] уровни PKMζ могут быть пополнены на фоне продолжающегося распада молекул киназы.

Стирание памяти с помощью ZIP было воспроизведено несколькими лабораториями, но на данный момент неясно, основано ли его действие на специфическом торможении PKMζ. Однако, несомненно, раскрытие тайны того, как работает ZIP, поможет нам достичь большого прогресса в понимании механизмов памяти.

Синтез белков и консолидация памяти

Идея, которая гласит, что для консолидации памяти важен синтез белка, не нова. Она тщательно разрабатывалась со времени возникновения в 1960-х гг. препаратов, избирательно подавляющих сборку белка из матричной РНК. Ингибиторы синтеза белка вводились в мозг экспериментальных животных, когда их обучали решать задачу, а нарушения обучения и памяти записывались. Эти исследования показали, что, когда во время обучения в мозге ингибируется синтез белка, животные нормально обучаются, но через несколько дней не могут вспомнить то, чему их учили. Также часто наблюдалось нарушение долговременной памяти, если ингибиторы вводились через короткое время после обучения. Однако устойчивость

воспоминаний к ингибированию синтеза белка увеличивалась, если интервал между обучением и инъекцией ингибитора возрастал. Эти результаты указывают на потребность в синтезе нового белка во время периода консолидации памяти, когда кратковременные воспоминания превращаются в долговременные.

Рассмотрим пример ингибиторного воспоминания избегания (см. рис. 25.17, *а*). Как мы уже говорили, запоминание создается уже после первой попытки и измеряется тем, как долго крыса избегает места, где она получила удар током (обычно темная часть коробки, разделенной перегородкой на две половины). Как правило, эта память очень устойчива и сохраняется долгое время (от дней до недель в зависимости от силы удара). Если животному вводится ингибитор синтеза белка незадолго до тренировки, обучение проходит нормально, что определяется моментальным избеганием животным темной стороны. Тем не менее эта память исчезает в течение одного дня в отсутствие синтеза нового белка. Точно так же ингибирование синтеза белка во время тетануса не влияет на индукцию LTP в гиппокампе, но синаптическая потенциация, вместо того, чтобы длиться дни или месяцы, постепенно исчезает всего за несколько часов.

Синаптическая маркировка и захват

Исходя из того, что мы узнали, формирование памяти, кажется, изначально предполагает быструю модификацию существующих синаптических белков. Эта модификация, вероятно, с участием постоянно активной киназы работает против факторов, которые могут стереть память (например, молекулярный оборот). Эта битва будет считаться проигранной до тех пор, пока новый белок не поступит в модифицированный синапс и не преобразует временные его изменения в постоянные. Но как белки, необходимые для консолидации синаптических изменений и воспоминаний, находят модифицированные синапсы? Ответ был подсказан серией интересных экспериментов, проведенных в конце 1990-х гг. совместно Джульеттой Фрей в Магдебурге (Германия) и Ричардом Моррисом в Эдинбурге (Шотландия).

Ранее Фрей показала, что LTP, вызванная “слабой” тетанусной стимуляцией, которая кратковременно активирует лишь небольшое количество синапсов, в течение часа или двух возвращается обратно к исходному уровню, потому что не в состоянии вызвать синтез белка. С другой стороны, повторяющиеся эпизоды “сильных” стимуляций, охватывая большее количество синапсов, вызывают долговременную LTP, потому что стимулируют синтез нового белка (рис. 25.20, *а* и *б*). Фрей и Моррис задались вопросом, воздействуют ли недавно синтезированные белки только на синапсы, активность которых и запустила их синтез. Они обнаружили, что волна бел-

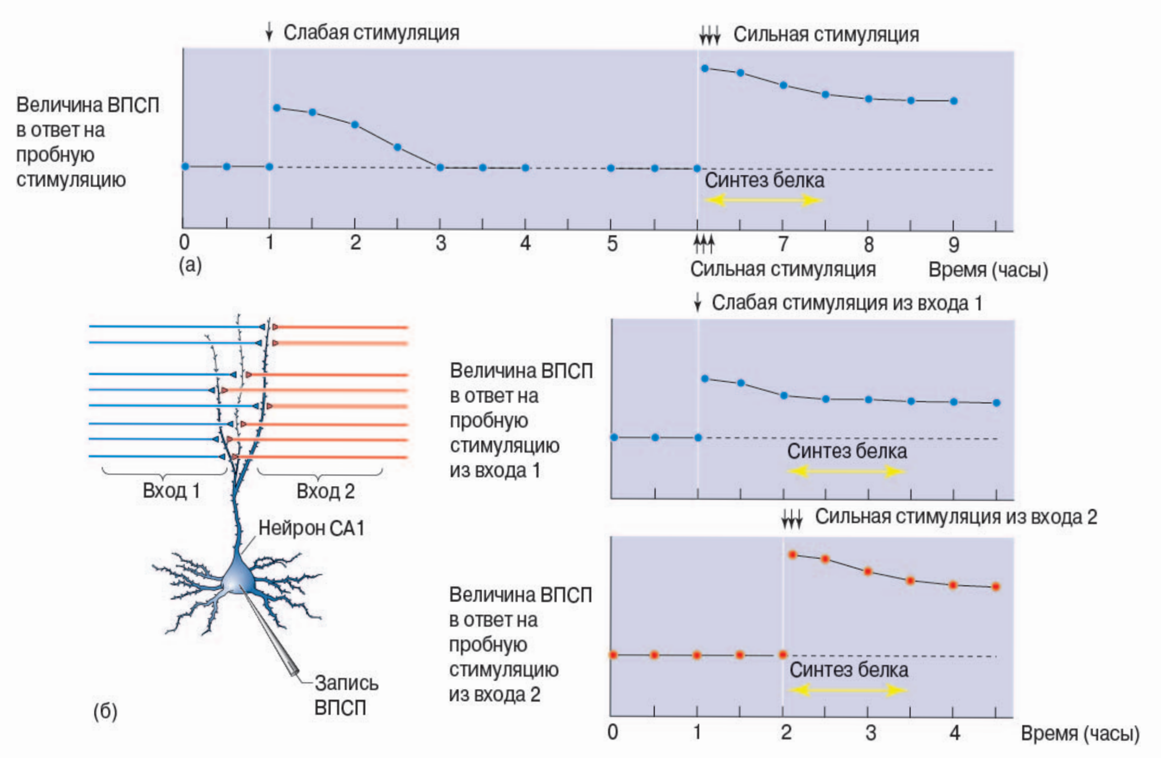


***Рис. 25.20.* Синаптическая маркировка и захват.** (а) Продолжительность LTP зависит от того, является ли синаптическая стимуляция достаточно сильной, чтобы вызвать синтез белка в постсинаптическом нейроне. Слабая стимуляция вызывает долговременную потенциацию ВПСП, которая быстро исчезает. Сильная стимуляция индуцирует LTP и **одновременно** стимулирует синтез белка, который превращает кратковременное синаптическое изменение в продолжительное. (б) Два входа в один и тот же нейрон стимулируются поочередно. Слабая стимуляция входа 1 вызывает LTP, которая обычно исчезает, но, если через час последует сильная стимуляция входа 2, волна новых белков может быть захвачена синапсами, помеченными слабой стимуляцией ввода 1. Своевременное поступление нового белка превращает кратковременную потенциацию в долговременную потенциацию

кового синтеза, вызванная сильной стимуляцией одного синаптического входа нейрона гиппокампа, также укрепляет LTP, вызванную слабой стимуляцией из второго входа (рис. 25.20, *в*). Оказалось, что слабая стимуляция помечает синапсы *меткой*, которая позволяет им *захватывать* недавно синтезированные белки, консолидирующие LTP. Изменяя интервал между слабой и сильной стимуляциями двух входов, Фрей и Моррис смогли определить, что время действия метки составляет около двух часов. Именно поэтому такое тривиальное событие, как ужин в прошлый вторник, которое в противном случае было бы забыто, может сохраниться в долговременной памяти, если будет происходить во временн*о*м интервале двух часов вместе с таким важным событием, как первый в жизни романтический поцелуй, вызвавший волну синтеза новых белков. Молекулярный механизм синаптических меток не был полностью раскрыт, но это неудивительно, потому что он, как полагают, включает в себя фосфорилирование синаптических белков различными киназами, в том числе CaMKII и PKMζ.

CREB и память

Чем регулируется синтез белка, который требуется для консолидации памяти? Напомним, что самым первым шагом в синтезе белка является создание мРНК-транскрипта гена (см. рис. 2.9). Этот процесс генной экспрессии регулируется *транскрипционными факторами* в ядре. Один транскрипционный фактор называется **CREB (cyclic AMP response element binding protein — белок, связывающий цАМФ-реактивные элементы)**. CREB — это белок, который связывает сегменты ДНК, называемые *цАМФ-реактивными элементами* (*cyclic AMP response elements – CREs*) и функционирующий для регулирования экспрессии соседних генов (рис. 25.21).

Существует две формы CREB: CREB-2 подавляет экспрессию генов, когда связывается с CRE; CREB-1 активирует транскрипцию, но только когда он фосфорилируется протеинкиназой-А. В оригинальном исследовании, опубликованном в 1994 г., Тим Талли и Джерри Йен из лаборатории Голд Спринг Харбор показали, что CREB регулирует экспрессию генов, необходимую для консолидации памяти у плодовой мушки *дрозофилы* (см. врезку 25.5).

В первой серии своих экспериментов Талли и Йен разводили *дрозофил*, которые могли производить дополнительные копии мушиной версии CREB-2 (называемой dCREBb), когда насекомых подогревали (чудо генной инженерии мух, которое невозможно повторить с млекопитающими). Эта манипуляция подавляла экспрессию всех генов, регулируемых CREs, а также блокировала консолидацию памяти при выполнении простого задания на запоминание. Таким образом, CREB-регулируемая экспрессия генов у плодовых мушек имела решающее значение для консолидации памяти. Однако более интересным было то, что они обнаружили, когда вывели

мушек, которые могли создавать дополнительные копии мушиной CREB-1 (называемой dCREBa). Теперь задачи, решение которых у обычных мушек требовало бы множества попыток, эти насекомые решали с первой попытки. У этих мутантных мушек была “фотографическая” память! И эти результаты не были специфичными только для мушек: CREB участвовал в регулировании консолидации сенсибилизации у *Aplysia*, а также в долговременной потенциации и пространственной памяти у мышей.

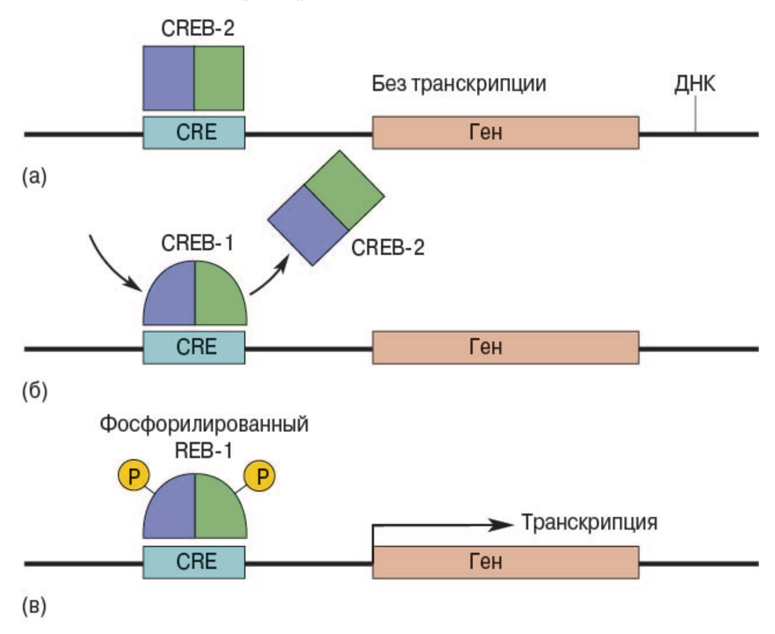


Рис. 25.21. **Регуляция генной экспрессии с помощью CREB.** Здесь показан фрагмент ДНК, содержащий ген, экспрессия которого регулируется взаимодействием белка CREB с участком CRE на цепи ДНК. (а) CREB-2 функционирует как фактор, подавляющий генную экспрессию. (б) CREB-1, активатор экспрессии генов, может вытеснять CREB-2. (в) Когда CREB-1 фосфорилируется протеинкиназой А (и другими киназами), транскрипция становится возможной

Как мы уже говорили, не все переживания запоминаются одинаково. Некоторые навсегда запечатлеваются в нашей памяти. Остальные остаются с нами лишь на короткое время, а затем исчезают. Изменение экспрессии генов с помощью CREB предоставляет молекулярный механизм, который может контролировать силу памяти.

Неспособность консолидации памяти является характерной чертой многочисленных мозговых нарушений, а также процессов старения. Понимание механизмов регулирования консолидации не так давно дало рождение новой отрасли, ориентированной на разработку улучшающих память

препаратов. Такие препараты могут существенно повысить качество жизни людей с неврологическими заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера. И все же они привлекают повышением эффективности жизни и здоровых людей. Рассмотрим для сравнения широкое использование препарата “Виагра”, изначально представленного для лечения мужской эректильной дисфункции. Сегодня продолжается погоня за “Виагрой для мозга” – причудливое название средства для усиления памяти. Хотя были обнаружены соединения, повышающие консолидацию памяти, до сих пор разработке этих препаратов препятствуют их побочные эффекты. Как и в случае с препаратами, улучшающими спортивные результаты, этика использования усилителей памяти при отсутствии четкого медицинского обоснования, безусловно, должна быть темой для активных обсуждений.

Структурная пластичность и память

Каким же образом синапс использует одновременное возникновение генной экспрессии и поступление нового белка? Одна из версий состоит в том, что новые синтезированные белки (такие как PKMζ) запускают локальный синтез синаптического белка с целью обеспечения синаптических изменений. Однако, учитывая тот факт, что блокирование синтеза белка не может разрушить уже консолидированные воспоминания, нам еще предстоит доказать, что эти новые синтезированные белки имеют достаточную продолжительность жизни, чтобы пережить временное торможение синтеза белка.

Другая версия заключается в том, что продолжительные последствия синтеза нового белка – это строительство (или разрушение) синапсов. Работа с беспозвоночной *Aplysia* показала, что некоторые виды долговременной (но не кратковременной) памяти могут привести к *удвоению* количества синапсов, образуемых некоторыми нейронами!

Встречаются ли подобные структурные изменения в нервной системе млекопитающих после обучения? Это трудная задача, которую сложно решить экспериментально из-за сложности мозга млекопитающих и распределенной природы их памяти. Один из подходов заключается в сравнении структуры мозга животных, которые имели возможность обучаться, с теми из них, у которых не было такой возможности. Например, поместив лабораторную крысу в “обогащенную” среду, состоящую из многочисленных игрушек и партнеров по играм (других крыс), можно было наблюдать увеличение количества синапсов на нейроне в затылочной коре примерно на 25%. Самые последние достижения в области микроскопии и методов маркировки клеток (см. врезку 2.1 в главе 2, том 1) позволили исследователям получать изображение одного и того же нейрона у живой мыши в течение нескольких дней. Изменение визуального или тактильного окружения

стимулировало образование новых дендритных шипов — важных участков возбуждающей синаптической передачи в зрительной и соматосенсорной коре соответственно (рис. 25.22). Когда влияние новой среды усиливалось, этих новых синапсов становилось больше, а другие синапсы на тех же дендритах ликвидировались, как и следовало ожидать, если механизмы LTP и LTD работают по кодировке памяти. Новые шипы могли съеживаться, если животное возвращалось в исходную среду, но не исчезали, это соответствовало интерпретации, что эти постоянные шипы участвуют в долговременной памяти об измененной среде.

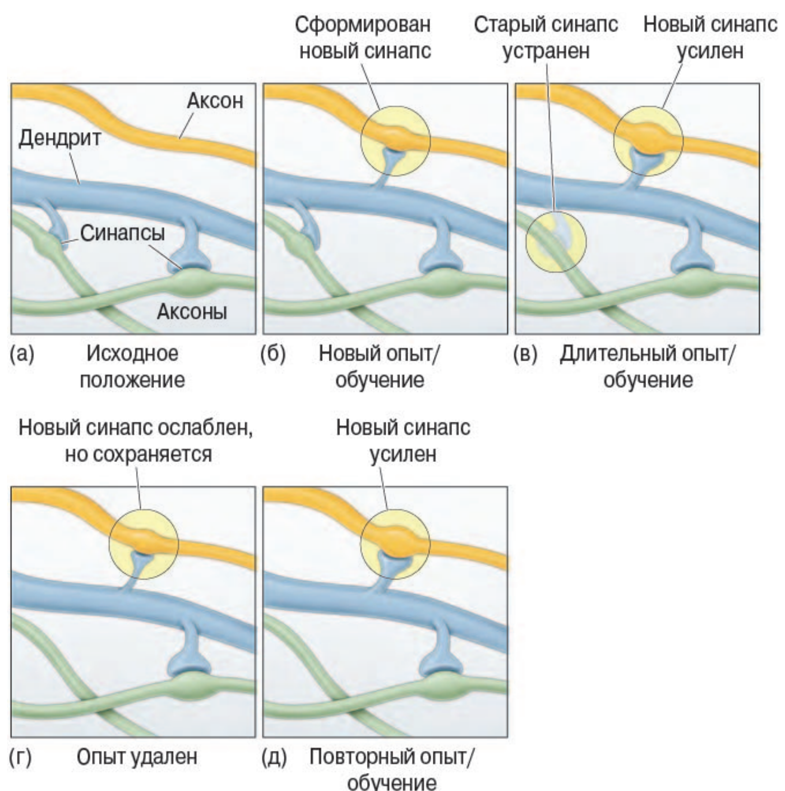


Рис. 25.22. **Синаптическое ремоделирование в церебральной коре в ходе обучения и памяти.** Эта иллюстрация обобщает некоторые структурные изменения, которые наблюдались в новой коре мозга, когда мыши подвергались воздействию новых сенсорных сред, закодированных в виде памяти. (*Источник:* адаптировано из [*Hofer* and *Bonhoeffer*, 2010, fig. 1])

Важно осознавать, что структурная пластичность во взрослом мозге имеет свои пределы. Как мы говорили в главе 23, большие изменения в

цепях мозга обычно связаны с критическими периодами раннего возраста. Рост и ретракция большинства аксонов в центральной нервной системе (ЦНС) взрослых людей ограничена несколькими десятками микрометров. Но сегодня совершенно ясно, что окончание критического периода не обязательно означает окончание изменений в структуре аксонных терминалей или эффективности их синапсов.

РЕЗЮМЕ

Обучение и память происходят в синапсах. Независимо от вида животных, расположения мозга и типа памяти, многие из основных механизмов являются универсальными. События отображаются вначале как изменения в электрической активности мозга, затем — как изменения внутриклеточных вторичных посредников, а далее — как модификации существующих синаптических белков. Эти временные изменения преобразуются в постоянную и долговременную память путем изменения структуры синапса. В одних формах памяти это включает в себя синтез нового белка и сборку новых микроцепей. В других формах памяти существующие сети могут быть разобраны. В любом случае для обучения необходимы многие из тех механизмов, которые использовались для корректировки сетей мозга во время развития.

Одной из универсальных особенностей является участие Ca^{2+}. Очевидно, что кальций присутствует в гораздо большем количестве процессов, чем просто построение крепких костей и зубов. Он важен не только для секреции нейромедиаторов и сокращения мышц, но также принимает участие почти во всех формах синаптической пластичности. Потому что, с одной стороны, он — несущий заряд ион, а с другой, — мощный вторичный посредник; Ca^{2+} обладает уникальной способностью непосредственно связывать электрическую активность с долговременными изменениями в мозге.

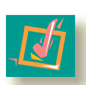
Могут ли фундаментальные исследования в области нейронауки привести нас от ионов к интеллекту? От кальция к сознанию? Если вы помните то, о чем прочитали в этой книге, и, если синаптическая пластичность действительно является основой декларативной памяти, по всей видимости, ответом будет — да.



Ключевые термины

Овладение памятью
консолидация памяти
распределенная память
долговременная потенциация (LTP))
зубчатая извилина
Аммонов рог
CA3
CA1
перфорантный путь
коллатераль Шаффера
тетанус
входная специфичность
кооперативность
теория БКМ
долговременная депрессия (LTD)
зависящая от времени спайка пластичность
метапластичность
синаптическое масштабирование

Консолидация памяти
гипотеза молекулярного выключателя
белок, связывающий цАМФ-реактивные элементы (CREB)



Обзорные вопросы

1. Что является наиболее известной клеточной основой формирования памяти в коре мозга? Что это говорит о том, как сохраняется память?
2. Как можно объяснить постепенную деградацию памяти при гибели нейронов в течение жизни?
3. Какова роль LTD в памяти?
4. Нарисуйте трисинаптическую цепь гиппокампа.
5. Как механизмы LTP могут способствовать ассоциативной памяти?
6. Какое свойство НМДА-рецептора помогает ему хорошо выявлять одновременную предсинаптическую и постсинаптическую активность? Каким образом Ca^{2+}, проникая через НМДА-рецептор, может одновременно запускать LTP и LTD в CA1 и неокортексе?
7. Что общего и каковы различия между метапластичностью и синаптическим масштабированием.
8. У Н.М. и R.B. (см. главу 24) разрушение гиппокампа, по-видимому, повредило механизм, “фиксирующий” новые воспоминания в неокортексе. Используя CREB, предложите механизм, объясняющий, почему это может быть правдой.



Дополнительная литература

1. Abraham W.C., Robins A. 2005. Memory retention: the synaptic stability versus plasticity dilemma. *Trends in Neuroscience* 28: 73–78.
2. Bear M.F. 1996. A synaptic basis for memory storage in the neocortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 93: 13 453–13 459.
3. Cooper L.N., Bear M.F. 2012. The BCM theory of synapse modification at 30: interaction of theory and experiment. *Nature Reviews Neuroscience* 13: 798–810.
4. Kandel E.R. 2006. *In Search of Memory: The Emergence of a New Science of Mind.* New York: Norton.
5. Kessels H.W., Malinow R. 2009. Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior. *Neuron* 61: 340–350.
6. Malenka R.C., Bear M.F. 2004. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 44: 5–21.

Глоссарий



5-ГТ. *См.* серотонин.

CA1. Зона Аммонового рога гиппокампа, получающая входящую информацию от нейронов CA3.

CA3. Зона Аммонового рога гиппокампа, получающая входящую информацию от зубчатой извилины.

CREB (cAMP response element binding protein). Белок, связывающийся с определенными фрагментами ДНК, которые называются CRE, и регулирующий транскрипцию гена; ключевой регулятор белково-синтетично-зависимой консолидации памяти.

Агнозия. Неспособность узнавать предметы, несмотря на нормальную функцию простых сенсорных навыков.

Агорафобия. Психическое расстройство, что характеризуется серьезной тревогой оказаться в ситуации, из которой может оказаться постыдно или затруднительно выбраться.

Активирующий эффект. Способность гормона активировать репродуктивные процессы и поведение у взрослого организма.

Активность в состоянии покоя. Активность мозга во время тихого спокойного бодрствования.

Актин. Белок цитоскелета всех клеток и главный белок тонких филаментов скелетных мышечных волокон; вызывает сокращение мышцы путем особых химических взаимодействий с миозином.

Альфа-мотонейрон. Нейрон, иннервирующий экстрафузальные волокна скелетных мышц.

Амакриновая клетка. Нейрон сетчатки глаза, нейриты которого отходят в стороны во внутреннем сплетениевидном слое сетчатки.

Аммонов рог. Слой нейронов гиппокампа, аксоны которых направлены к своду мозга.

АМПА-рецептор. Подвид рецепторов к глутамату; глутамат-зависимый ионный канал, проницаемый для Na^+ и K^+.

Амнезия. Серьезная потеря памяти или способности к обучению; *См. также* антеградная амнезия, ретроградная амнезия.

Анаболизм. Биосинтез органических молекул из простых питательных веществ; также называется анаболическим метаболизмом. *См. также* катаболизм.

Андидепрессант. Лекарственное средство, которое лечит симптомы депрессии путем повышения уровней моноаминовых нейромедиаторов в

мозгу; например, трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) и СИОЗС.

Андрогены. Мужские половые стероидные гормоны, самый важный из которых тестостерон.

Анксиолитик. Лекарство, которое снижает тревожность (например, бензодиазепины и СИОЗС).

Аномия. Неспособность подбирать слова.

Анорексия. Состояние отрицательного энергетического баланса, при котором расход энергии превышает ее поглощение.

Аноректический пептид. Нейроактивный пептид, действие которого заключается в угнетении пищевого поведения; примерами служат холецистокинин (ХЦК), альфа-меланоцит-стимулирущий гормон (αМСГ) и кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ).

Антеградная амнезия. Неспособность создавать новые воспоминания.

Антидиуретический гормон (АДГ). *См.* вазопрессин.

Ассоциативная память. Вид памяти, в которой все события, произошедшие за определенное время, хранятся в виде взаимных связей между ними.

Ассоциативное обучение. Обучение ассоциациями между явлениями; обычно различают два вида: классическое обучение и инструментальное обучение.

Атаксия. Нарушение координации и точности движений, часто связанное с поражением мозжечка.

Афазия. Частичная или полная потеря способности речи после повреждения мозга. *См. также* афазия Брока, проводниковая афазия, афазия Вернике.

Афазия Брока. Нарушение речи, при котором человеку сложно говорить или повторять слова, но понимание речи сохранено; также называется моторной афазией или афазией не знающего языка.

Афазия Вернике. Нарушение речи, при котором говорение не нарушено, но значительно страдает понимание речи.

Аффективная агрессия. Угрожающая или защитная форма агрессии, сопровождаемая вокализацией и высокой степенью активности АНС.

Аффективная нейронаука. Изучение нейронных основ настроения и эмоций.

Аффективное расстройство. Психиатрическое состояние, которое характеризуется расстройством эмоций; также называется расстройством настроения. Примерами служат большая депрессия и биполярное расстройство.

Афферент. Аксон, следующий к определенной структуре и иннервирующий ее. *См. также* эфферент.

Базальные ядра. Совокупность связанных клеток у основания переднего мозга, включающая хвостатое ядро, скорлупу, бледную сферу и субталамус.

Базальный комплекс переднего мозга. Несколько холинергических ядер конечного мозга, включая медиальное перегородочное ядро и ядро Мейнерта.

Базилярная мембрана. Мембрана, разделяющая барабанную лестницу и проток улитки во внутреннем ухе.

Базовые теории эмоций. Теории, которые объясняют эмоции, основываясь на том принципе, что существует небольшой набор базовых эмоций, заложенных в мозгу представителей всех культур.

Базовые эмоции. Небольшой набор эмоций, отражающих уникальный неразделимый опыт, который считают присущим и общим для всех культур.

Барбитураты. Класс лекарственных средств с успокаивающим, общим обезболивающим и противосудорожным эффектом; барбитураты действуют частично за счет связывания рецепторов ГАМК и продления их ингибирующего воздействия.

Биполярное расстройство. Психиатрическое аффективное расстройство, что характеризуется эпизодами мании, которые иногда сменяются эпизодами депрессии; также именуемое маниакально-депрессивным расстройством.

Биполярный нейрон. Нейрон с двумя нейритами.

Бледный шар. Элемент базальных ганглиев в основании переднего мозга; состоит из наружного и внутреннего сегментов; принимает участие в управлении движениями.

Большая депрессия. Аффективное расстройство, которое характеризуется затяжным, тяжелым нарушением настроения; может включать тревогу, проблемы со сном и прочие физиологические нарушения.

Быстрая двигательная единица. Двигательная единица с обильной иннервацией от альфа-мотонейрона, управляющего белыми мышечными волокнами, которые имеют свойство быстро сокращаться, но и быстрее уставать.

Быстрый сон. Фаза сна, которая характеризуется низкоамплитудными высокочастотными волнами на ЭЭГ, яркими сновидениями, быстрыми движениями глаз и атонией. *См. также* медленный сон.

Вазопрессин. Небольшой пептидный гормон, выделяемый магноцеллюлярными клетками задней доли гипофиза; способствует задержке воды и снижает производство мочи в почках; другое название антидиуретического гормона (АДГ).

Вентральный медиальный гипоталамический синдром. Ожирение, связанное с повреждением латеральной зоны гипоталамуса.

Височное плато. Зона верхней поверхности височной доли, которая часто больше в левом полушарии, чем в правом.

Внеклеточный матрикс. Сеть волокнистых белков, расположенных в межклеточных пространствах.

Внимание. Состояние избирательной направленности психической энергии на сенсорный раздражитель.

Водный лабиринт Морриса. Задача, разработанная для изучения видовой памяти, в которой грызун должен доплыть до стеклянной платформы, спрятанной под поверхностью воды в бассейне.

Возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП). Потенциал деполяризации постсинаптической мембраны, вызываемый нейромедиаторами, высвобождаемыми в синапс.

Волюметрическая жажда. Желание выпить воды как следствие снижения объема крови.

Воспаление. Естественная защитная реакция тканей в ответ на повреждающие стимулы. Кардинальные признаки воспаления на коже включают жар, покраснение, отек и боль.

Восходящее внимание. Внимание, рефлекторно направленное на главный внешний раздражитель; также именуется экзогенным вниманием.

ВПСП. *См.* возбуждающий постсинаптический потенциал.

Входная специфичность. Свойство синаптической пластичности, которое служит, чтобы модификации, вызываемые стимуляцией нейрона одним входным сигналом, не распространялись на другие нестимулированные входные зоны того же нейрона.

Высота звука. Воспринимаемое свойство звука, определяемое его частотой.

Гамма-мотонейрон. Мотонейрон, иннервирующий интрафузальные мышечные волокна.

ГГН система. *См.* гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система.

Гендерная идентичность. Восприятие человеком своей принадлежности к мужскому или женскому полу.

Генерализованный припадок. Патологическая большая и синхронная активность нейронов, которая распространяется на все полушарие мозга; *см. также* парциальный припадок.

Генетический пол. Пол животного или человека, основанный исключительно на его генотипе.

Генотип. Генетическая составляющая животного или человека.

Гиперальгезия. Снижение болевого порога, усиление реакции на болевой раздражитель или спонтанное возникновение боли после локализованного повреждения.

Гипоталамо-гипофизарная портальная циркуляция. Система кровеносных сосудов, несущих гипофизотропные гормоны от гипоталамуса к передней доле гипофиза.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГН-система). Система нейронов ЦНС и эндокринных клеток, которая регулирует

выделение кортизола надпочечниками. Нарушение ГГН-системы имеет место при тревожных и аффективных расстройствах.

Гипотеза молекулярного выключателя. Предположение о том, что протеинкиназы путем фосфорилирования могут включаться до состояния, в котором для их активности больше не требуется вторичный посредник. Такие постоянные протеинкиназы могут хранить воспоминания о сильной синаптической активации. Впервые предложена Джоном Лисманом из Университета Брэндайса.

Гипотеза серотонинового дефицита. Предположение о том, что уровень агрессии обратно пропорционален серотонинэргической активности.

Гипофизотропный гормон. Пептидный гормон, к примеру кортиколиберин или гонадолиберин, выделяемый в кровь парвоцеллюлярными клетками гипоталамуса; стимулирует или угнетает выделение гормонов передней доли гипофиза.

Гладкая мышца. Тип мышц в пищеварительном тракте, артериях и связанных с ними структурах; иннервируется автономной нервной системой и не имеет сознательного контроля.

Глиальная клетка. Поддерживающая клетка нервной системы. Глия бывает четырех типов: астроциты, олигодендроциты, клетки Шванна и микроглия. Астроциты регулируют межклеточную среду мозга, олигодендроциты и клетки Шванна образуют миелин, а микроглия убирает остатки мертвых клеток.

Глутаматная гипотеза шизофрении. Предположение о том, что шизофрения вызывается сниженной активностью НМДА-рецепторов мозга.

Глюкокортикоидный рецептор. Рецептор, активируемый кортизолом, выделяемым надпочечниками.

ГнРГ. *См.* гонадотропин-рилизинг гормон.

Голодание. Состояние отрицательного энергетического баланса, при котором поступление энергии в организм не отвечает базовым энергетическим потребностям и которое приводит к потере жировых накоплений. *См. также* ожирение.

Голосовые складки. Две полоски мышц в гортани, известные как голосовые связки, которые своей вибрацией создают человеческий голос.

Голубое пятно. Небольшое ядро, расположенное по обе стороны моста; его нейроны, использующие норадреналин в качестве нейромедиатора, направляют свои аксоны ко всем уровням ЦНС.

Гомеостаз. Сбалансированное функционирование физиологических процессов и поддержание внутренней среды организма в узких рамках.

Гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ, гонадолиберин). Гипофизотропный гормон гипоталамуса; регулирует выделение лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона из передней доли гипофиза.

Гонадотропины. Гормоны передней доли гипофиза, которые регулируют выделение андрогенов и эстрогенов из яичек и яичников соответственно.

Гранулярная клетка мозжечка. Нейрон, который принимает входящую информацию от моховидных волокон и от которого отходят параллельные волокна, иннервирующие клетки Пуркинье. Пластичность синапсов между гранулярными клетками и клетками Пуркинье играет важную роль в обучении движениям.

Грелин. Белок, секретируемый клетками желудка, стимулирующий аппетит путем активации орексигенных нейронов гипоталамуса.

ДА. *См.* дофамин.

Декларативная память. Память на факты и события.

Диатез-стрессовая гипотеза расстройств настроения. Гипотеза, предполагающая, что депрессия вызывается комбинацией генетической предрасположенности и окружающего стресса.

Дистальная мышца. Мышца, управляющая кистью, стопой или пальцами.

Диффузная модуляторная система. Одна из нескольких систем нейронов ЦНС, которая диффузно и широко проецируется на зоны мозга и использует модуляторные нейромедиаторы, включая дофамин, норадреналин, серотонин и ацетилхолин.

Долговременная депрессия. Длительное снижение эффективности синаптической передачи, наступающее в результате определенных условий стимуляции.

Долговременная память. Хранение информации, которое является относительно перманентным и не требует постоянных повторений.

Долговременная потенциация. Длительное повышение эффективности синаптической передачи, наступающее в результате определенных условий стимуляции.

Дополнительная моторная зона (ДМЗ). Медиальная часть поля 6 коры мозга; задействована в контроле произвольными движениями.

Дорсальное ядро улитки. Ядро продолговатого мозга, получающее входящую информацию из спирального ганглия и улитки внутреннего уха.

Дофамин (ДА). Катехоламиновый нейромедиатор, синтезируемый из дофы.

Дофаминовая гипотеза шизофрении. Предположение о том, что шизофрения вызывается чрезмерной активацией D2-рецепторов мезокортиколимбической системы мозга.

Дугообразное ядро. Ядро в перивентрикулярной зоне гипоталамуса, содержащее большое количество нейронов, чувствительных к переменам концентрации лептина, влияющего на регуляцию энергетического баланса.

Дуплексная теория локализации звука. Принцип, утверждающий, что в локализации звука принимают участие две схемы: межушная задержка звуков низкой частоты и межушные различия интенсивности звуков различных частот.

Задатчик времени. Любой сигнал внешней среды, к примеру цикл дня и ночи, который свидетельствует о течении времени.

Заднестолбовой медиальный лемнисковый тракт. Восходящий соматический чувствительный проводящий путь, который несет информацию о прикосновениях, давлении, вибрации и проприоцепции от нижних конечностей.

Задний продольный пучок. Пучок аксонов, взаимосвязывающих гипоталамус и околоводопроводное серое вещество промежуточного мозга.

Задняя теменная кора. Задняя область теменной доли, преимущественно поля Бродмана 5 и 7, задействованные в зрительной и соматосенсорной интеграции, а также во внимании.

Зона IT. Зона новой коры, расположенная в нижней части височной доли, является частью вентрального пути обработки зрительной информации; содержит нейроны, которые отвечают за сложные объекты, в том числе лица, и, вероятно, принимает участие в зрительной памяти.

Зубчатая извилина. Слой нейронов гиппокампа, получающих входящую информацию от энторинальной коры.

Изучение расщепленного мозга. Изучение поведения животных и людей, у которых полушария мозга были разделены путем пересечения мозолистого тела.

Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки. Стволовые клетки, полученные в результате химической модификации клеток, полученных у донора, с возможностью дифференциации в любой тип клеток, включая нейроны.

Иннервация. Обеспечение входного синаптического сигнала клетке или группе клеток.

Инструментальное обучение. Процедура обучения, в которой реакция, например двигательное действие, стимулируется вознаграждением, например едой.

Инсулин. Гормон, выделяемый β-клетками поджелудочной железы; регулирует уровень глюкозы в крови путем экспрессии переносчиков глюкозы на плазматических мембранах не-нейронных клеток.

Интенсивность. Амплитуда звуковой волны. Интенсивность звука является перепадом давления в звуковой волне, которое воспринимается как громкость звука.

Интрафузальное волокно. Особое мышечное волокно в мышечном веретене, которое принимает иннервацию от гамма-мотонейрона.

Информационная РНК (иРНК). Молекула, образованная последовательностью из четырех нуклеиновых кислот, которая переносит из ядра в цитоплазму инструкции по сборке белка.

Ионная движущая сила. Разница между реальным потенциалом мембраны ($V_м$) и потенциалом ионного равновесия ($E_{ион}$).

Карта выделяемости. Карта зрительного пространства, на которой отмечены объекты, бросающиеся в глаза.

Карта приоритетов. Схема зрительного пространства, показывающая места, на которые следует обращать внимание, основываясь на выраженности стимула или когнитивной входной информации.

Карта чувствительности. Представление чувствительной информации в нейронной структуре, которое сохраняет пространственную организацию информации, воздействующей на орган чувств; примером являются ретинотопические карты для верхних холмиков, латерального коленчатого ядра и зрительной коры, в которых нейроны в конкретных точках избирательно реагируют на стимуляцию определенных точек на сетчатке.

Катаболизм. Распад сложных пищевых молекул до простых молекул питательных веществ; также называется катаболическим метаболизмом. *См. также* анаболизм.

Кишечный отдел. Отдел автономной нервной системы, который иннервирует пищеварительные органы; состоит из межмышечного и подслизистого нервных сплетений.

Классическое обучение. Процедура обучения, при которой стимул побуждает измеримую ответную реакцию, связанную с другим стимулом, в норме не вызывающим эту ответную реакцию.

Клетка-предшественник нейрона. Незрелый нейрон до процесса клеточной дифференциации.

Коллатераль Шаффера. Аксон CA3 нейрона, который иннервирует нейроны CA1 зоны гиппокампа; синапсы коллатералей Шаффера проявляют как долговременную депрессию, так и долговременную потенциацию — формы синаптической пластичности, которой отводят важную роль в формировании воспоминаний.

Колонка глазодоминантности. Область полосатой коры, получающая информацию главным образом от одного глаза.

Кониоцеллюлярный слой ЛКЯ. Слой очень мелких клеток латерального коленчатого ядра, расположенный перед магноцеллюлярным и парвоцеллюлярным слоями.

Консолидация памяти. Процесс, в котором кратковременная память, хранящаяся часы или дни, превращается в долговременную память, которая хранится месяцы и годы.

Контралатеральный. Анатомическое направление, указывающее на противоположную сторону от указанной.

Конус роста. Особое окончание растущего нейрита.

Кооперативность. Свойство долговременной потенциации, которое отражает, что для возникновения долговременной потенциации требуется одновременная активность нескольких импульсов во время тетанического сокращения. *См. также* долговременная потенциация.

Корковая пластинка. Слой клеток незрелой коры мозга, содержащий недифференцированные нейроны.

Корковый модуль. Единица коры мозга, необходимая и достаточная для анализа одной дискретной точки на сенсорной поверхности.

Кортизол. Стероидный гормон, выделяемый корой надпочечников; мобилизует энергетические резервы, угнетает иммунную систему и имеет прямое влияние на некоторые нейроны ЦНС.

Кортикоспинальный тракт. Проводящий путь, который начинается в новой коре и заканчивается в спинном мозге; принимает участие в контроле произвольных движений.

Кортикотропин-рилизинг гормон (**КРГ, кортиколиберин**). Гормон, синтезируемый нейронами паравентрикулярного ядра гипоталамуса; стимулирует выделение АКТГ гипофизом.

Кратковременная память. Удержание воспоминаний о недавних событиях или фактах, которые еще не успели консолидироваться в долговременную память.

Критический период. Ограниченный период времени, когда развитие определенной части мозга особо подвержено влиянию изменений окружающей среды.

Круг Пейпеца. Круг из структур, связывающих гипоталамус и кору мозга; Пейпец предложил его в качестве эмоциональной системы.

Лазящее волокно. Аксон нейрона нижней оливы, иннервирующий клетки Пуркинье мозжечка. Активность лазящих волокон является важным триггером долговременной депрессии, вида синаптической пластичности, которой отведена важная роль в процессе обучения движениям.

Латеральная интрапариетальная кора (**область ЛИП**). Область коры мозга, расположенная во внутритеменной борозде, которая принимает участие в направляющих движениях глаз; реакция нейронов ЛИП позволяет предположить, что они участвуют в рабочей памяти.

Латеральная область гипоталамуса. Слабо изученная область гипоталамуса, которая, как полагают, влияет на мотивацию поведения.

Латеральное коленчатое ядро (**ЛКЯ**). Ядро таламуса, которое перенаправляет информацию от сетчатки в первичную зрительную кору.

Латеральный гипоталамический синдром. Анорексия, связанная с повреждениями латеральной области гипоталамуса.

Латеральный путь. Аксоны латерального столба спинного мозга, которые принимают участие в регуляции произвольных движений дистальной мускулатуры и находятся под непосредственным контролем коры.

Лептин. Белковый гормон, выделяемый адипоцитами (жировыми клетками), который сообщается с гормонами дугообразного ядра гипоталамуса.

Лимбическая доля. Гиппокамп и зоны коры на границе со стволом мозга у млекопитающих, которые Брока предложил выделить в отдельную долю мозга.

Лимбическая система. Группа структур, включающих структуры лимбической доли и круг Пейпеца, которые анатомически взаимосвязаны и, вероятно, принимают участие в эмоциях, обучении и памяти.

Липостатическая гипотеза. Гипотеза, предполагающая, что количество жира в теле поддерживается гомеостазом на определенном уровне.

Литий. Химический элемент, моновалентный катион которого в виде раствора эффективен в лечении биполярного расстройства.

Лобное глазное поле. Зона коры лобной доли мозга, принимающая участие в возникновении саккадических движений глаз.

Лобно-теменная сеть внимания. Группа взаимосвязанных зон мозга, принимающих участие в направлении зрительного внимания.

Ложная ярость. Изображение разъяренности в ситуации, которая в норме не вызывает злости; симптом повреждений мозга.

Лютеинизирующий гормон (**ЛГ**). Гормон передней доли гипофиза; к его функциям относят стимуляцию выработки тестостерона у мужчин и ускорение созревания фолликула и овуляции у женщин.

Магнитоэнцефалография (**МЭГ**). Измерение электрической активности мозга и их запись сенсорами вокруг головы благодаря сопутствующим колебаниям магнитного поля.

Магноцеллюлярная нейросекреторная клетка. Крупный нейрон перивентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, который направляет аксоны в заднюю долю гипофиза и секретирует в кровь окситоцин и вазопрессин.

Магноцеллюлярный путь. Путь обработки зрительной информации, который начинается на ганглионарных клетках М-типа сетчатки и следует к IVB-слою полосатой коры; предполагается, что он обрабатывает информацию о перемещении и движениях объекта.

Магноцеллюлярный слой ЛКЯ. Слой клеток латерального коленчатого ядра, получающий синаптическую входную информацию от аксонов ганглионарных клеток М-типа в сетчатке.

Мания. Приподнятое, восторженное или раздраженное настроение, характерное для биполярного расстройства.

Медиальный лемниск. Белое вещество, состоящее из аксонов соматической чувствительной системы, проходящих от заднего столба спинного мозга к таламусу.

Медиальный пучок переднего мозга. Крупный пучок аксонов, пересекающих гипоталамус, которые состоят из отростков дофаминэргических, норадреналинэргических и серотонинэргических нейронов к стволу мозга и волокон, соединяющих гипоталамус, лимбические структуры и область крыши среднего мозга.

Медиатор-зависимый ионный канал. Белок мембраны, образующий пору, проницаемую для ионов и регулируемую нейромедиаторами.

Медленная двигательная единица. Двигательная единица с небольшим альфа-мотонейроном, иннервирующим медленно сократительные и медленно устающие красные мышечные волокна.

Медленный сон. Фаза сна, которая характеризуется медленными крупными волнами на ЭЭГ, отсутствием сновидений и небольшим сохранением мышечного тонуса. *См. также* быстрый сон.

Медуллярный ретикулоспинальный тракт. Проводящий путь, который начинается в ретикулярной формации продолговатого мозга и заканчивается в спинном мозге; отвечает за управление движениями.

Менструальный цикл. Женский репродуктивный цикл у приматов.

Метапластичность. Модификация принципов синаптической пластичности, которая зависит от активности синапса.

Механорецептор. Любой чувствительный рецептор, восприимчивый к механическим раздражителям, к примеру волосковые клетки внутреннего уха, различные рецепторы кожи и рецепторы растяжения в скелетных мышцах.

Миндалина. Миндалевидное ядро передней височной доли, которому приписывают роль в возникновении эмоций, а также участие в некоторых видах обучения и памяти.

Миозин. Белок цитоскелета во всех клетках и главный толстый филамент в волокнах скелетных мышц; вызывает сокращение скелетной мышцы вследствие химического взаимодействия с актином.

Миотатический рефлекс. Рефлекс, который ведет к сокращению мышцы в ответ на ее растяжение, опосредованный моносинаптической связью аксонами группы Ia от мышечного веретена и альфа-мотонейроном, иннервирующим то же мышечное волокно; также называется рефлексом растяжения.

Миофибрилла. Цилиндрическая структура в скелетно-мышечном волокне, которая сокращается в ответ на потенциал действия.

Многоследная модель консолидации. Альтернатива стандартной модели консолидации памяти, в которой гиппокамп участвует в хранении воспоминаний независимо от новой коры; в этой модели каждый раз при обращении к эпизодической памяти в новой коре образуется дополнительный след памяти.

Модель Вернике–Гешвинда. Модель обработки речевой информации, включающая взаимодействие зон Брока и Вернике с чувствительными и двигательными зонами.

Мозговое вещество надпочечника. Внутренняя часть надпочечной железы, иннервируемая преганглионарными симпатическими волокнами; выделяет адреналин.

Мозжечковая кора. Слой серого вещества, лежащий непосредственно под поверхностным слоем мозжечка.

Молекула клеточной адгезии (МКА). молекула на поверхности клетки, которая заставляет клетки слипаться.

Молекулярная медицина. Подход, который заключается в использовании генетической информации для создания лекарств от болезней.

Молоточек. Косточка среднего уха, которая крепится к барабанной перепонке, чья форма напоминает молот.

Моноаминовая гипотеза расстройств настроения. Предположение о том, что депрессия является следствием снижения уровней моноаминовых нейромедиаторов, в частности серотонина и норадреналина, в мозгу.

Моногамия. Половое поведение, при котором две особи образуют тесные отношения, включая исключительное (или почти исключительное) спаривание друг с другом.

Монокулярная депривация. Экспериментальная манипуляция, которая лишает один глаз нормального зрения.

Мотивированное поведение. Поведение, направленное на достижение цели.

Моховидное волокно. Аксон нейрона мозжечка, иннервирующий гранулярную клетку мозжечка. Этот же термин используют для описания аксонов гранулярных нейронов зубчатой извилины, иннервирующих зону СА3 гиппокампа.

Мышечное веретено. Специализированная структура в скелетных мышцах, чувствительная к длине мышцы. Переносит чувствительную информацию к нейронам спинного мозга; иначе именуется рецептором растяжения.

Мышечное волокно. Многоядерная клетка скелетной мышцы.

Мышца-антагонист. Мышца, действие которой противопоставлено другой мышце в том же суставе.

Мышцы-синергисты. Мышцы, которые сокращаются вместе с другими мышцами, вызывая движение в одном направлении.

НА. *См.* норадреналин.

Неассоциативное обучение. Изменение поведенческой реакции, которое возникает со временем в ответ на один и тот же вид стимула; двумя формами являются привыкание и сенсибилизация.

Недекларативная память. Память о навыках, привычках, эмоциональных реакциях и некоторых рефлексах.

Нейролептик. Антипсихотическое лекарственное средство, используемое для лечения шизофрении путем блокады дофаминовых рецепторов; к примеру, хлорпромазин и клозапин.

Нейрон места. Клетка в гиппокампе крысы, которая активируется, только когда животное находится в определенной точке пространства.

Нейронные корреляты сознания. Минимальные нейронные эффекты, необходимые для специфического восприятия сознания.

Нейротрофин. Член семейства связанных трофических факторов нейронов, которое включает фактор роста нервов и нейротрофический фактор мозга.

Неосознанные эмоции. Ощущение или выражение эмоций при отсутствии осознания стимула, вызвавшего их.

Нервная анорексия. Психиатрическое нарушение, что характеризуется одержимостью едой, острым страхом набрать вес и осознанным поддержанием веса на уровне ниже необходимого.

Нервная булимия. Психиатрическое расстройство, характеризующееся сильным неконтролируемым обжорством и компенсаторным поведением, что следует за ним, например вызыванием рвоты.

Нетрин. Модуль аксонального наведения; белок, секретируемый клетками особых зон развивающейся ЦНС, который способен действовать и как аксональный аттрактант и как репеллент, в зависимости от типа рецепторов к нетрину, экспрессируемых в растущем аксоне.

Нижняя олива. Ядро продолговатого мозга, в котором начинаются лазящие волокна, следующие к коре мозжечка. Активность лазящих волокон является важным триггером для возникновения долговременной депрессии, формы синаптической пластичности, которой приписывают важную роль в изучении движений.

Нисходящее внимание. Внимание, сознательно направленное мозгом для содействия поведенческим целям; также именуемое эндогенным вниманием.

Норадреналин (НА). Катехоламиновый нейромедиатор, синтезируемый из дофамина; иначе именуется норэпинефрином.

Оболочка нейрона. Барьер толщиной около 5 нм, который отделяет содержимое нейрона от внешней среды; состоит из двойного слоя фосфолипидов и белков, пронизывающих их; окружает внутриклеточные органеллы и пузырьки.

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР). Психическое расстройство, включающее в себя обсессии (возвратные навязчивые мысли, идеи, воображения или импульсы, которые воспринимаются неприемлемыми, гротескными или запрещенными) и компульсии (повторные поведенческие или умственные действия, которые выполняются для снижения тревоги, связанной с навязчивыми идеями).

Обучение. Усвоение новых знаний или навыков.

Овальное окно. Отверстие костной улитки внутреннего уха, где движение слуховых косточек превращается в движение жидкостей улитки.

Ожирение. Состояние положительного энергетического баланса, при котором поступление и накопление энергии превышает затраты энергии, что приводит к чрезмерному накоплению жира. *См. также* голодание.

Окись азота (NO). Газ, выделяемый из аминокислоты аргинина, который служит внутриклеточным посредником.

Околоводопроводное серое вещество. Область вокруг водопровода мозга, внутри среднего мозга, с нисходящими путями, способными угнетать передачу болевых сигналов.

ОКР. *См.* обсессивно-компульсивное расстройство.

Окситоцин. Небольшой пептидный гормон, выделяемый магноцеллюлярными нейросекреторными клетками задней доли гипофиза; стимулирует сокращения матки и выделение молока из грудных желез.

Опиоидный рецептор. Мембранный белок, который избирательно связывает естественные (эндорфин) и синтетические (морфин) опиоидные вещества.

Опиоиды. Класс лекарственных средств, к которому принадлежат морфин, кодеин и героин, вызывающие анальгезию и изменения настроения, сонливость, помутнение сознания, тошноту, рвоту и запор.

Опознающая память. Память, необходимая для выполнения отложенных задач на несоответствие образцу.

Опорная пластинка. Слой нейронов коры, расположенных под корковой пластинкой на ранних этапах развития мозга; после дифференциации кортикальной пластинки на шесть слоев новой коры опорная пластинка исчезает.

Определяющая пол зона Y-хромосомы. Ген Y-хромосомы, который кодирует фактор развития семенников; Крайне важен для нормального развития мужских особей.

Организационный эффект. Способность гормона влиять на внутриутробное развитие половых органов и мозга.

Орексигенный белок. Нейроактивный пептид, который стимулирует пищевое поведение; примерами являются нейропептид Y, агути-подобный пептид (AgRP), меланин-концентрирующий гормон (МКГ) и орексин.

Ориентационная избирательность. Свойство клетки зрительной системы отвечать лишь на стимулы, воздействующие в ограниченном диапазоне направлений.

Ориентационная колонка. Полоска нейронов зрительной коры мозга, которые проходят от II до VI слоя и реагируют на стимулы, воздействующие в одинаковом направлении.

Осевая мышца. Мышца, которая контролирует движения туловища.

Осмометрическая жажда. Позыв к питью воды в результате концентрирования крови.

Отложенная задача на несоответствие образцу. Поведенческая задача, в которой животных учили убирать один или два альтернативных объекта, несоответствующих ранее увиденному образцу.

Отолитовый орган. Овальный или круглый мешочек, органы вестибулярного лабиринта внутреннего уха, которые преобразуют наклоны головы и ускорение.

Отраженная боль. Боль, которая воспринимается как исходящая из места, которое не является ее истинным источников. Активация ноцицепторов во внутренних органах обычно ощущается как боль, исходящая из кожи или мышц.

Память. Сохранение изученной информации.

Паническое расстройство. Психическое нарушение, которое характеризуется повторяющимися, беспочвенными приступами паники и постоянной боязнью последующих приступов.

Паравентрикулярное ядро. Область гипоталамуса, принимающая участие в регуляции автономной нервной системы и контролирующая выделение тиреотропного и адренокортикотропного гормонов передней доли гипофиза.

Парагиппокампальная кора. Зона коры медиальной теменной доли мозга, расположенная латеральнее ринальной борозды.

Параллельная обработка. Идея о том, что различные атрибуты раздражителя обрабатываются в мозге параллельно, используя отдельные пути.

Параллельное волокно. Аксон гранулярной клетки мозжечка, иннервирующий клетки Пуркинье. Пластичность синапсов между параллельным волокном и клеткой Пуркинье считают важной основой моторного обучения.

Парасимпатический отдел. Отдел автономной нервной системы, который регулирует частоту сердцебиения, дыхание, метаболические и пищеварительные функции в нормальных условиях; его периферические аксоны отходят от ствола мозга и крестцового отдела спинного мозга. *См. также* симпатический отдел.

Парвоцеллюлярная нейросекреторная клетка. Небольшой нейрон медиальной и перивентрикулярной части гипоталамуса, который секретирует гипофизотропные пептидные гормоны в гипоталамо-гипофизарную портальную циркуляцию, тем самым стимулируя или угнетая выделение гормонов из передней доли гипофиза.

Парвоцеллюлярный слой ЛКЯ. Слой латерального коленчатого ядра, принимающий информацию от ганглионарных клеток П-типа сетчатки.

Парциальный припадок. Патологически высокая и синхронная активность нейронов, локализированная в относительно небольшом участке мозга. *См. также* генерализованный припадок.

Патофизиология. Аномальная физиология, которая вызывает симптомы заболевания.

Передние интерстициальные ядра гипоталамуса (ПИЯГ). Четыре скопления нейронов в преоптической зоне переднего гипоталамуса у людей, некоторые из которых могут проявлять половой диморфизм.

Передняя поясная кора. Область коры головного мозга, которой предписывают роль в возникновении расстройств настроения, расположенная спереди от нисходящего колена мозолистого тела.

Перивентрикулярная зона. Область гипоталамуса, расположенная медиальнее всего, на границе с третьим желудочком.

Перикарион. Центральная область клетки, содержащая ядро. Также именуется телом клетки или сомой.

Перилимфа. Жидкость, заполняющая вестибулярную и барабанную лестницы улитки внутреннего уха, имеющая низкое содержание K^+ и высокое содержание Na^+.

Периринальная кора. Область коры центральной височной доли, занимающая латеральный берег ринальной борозды. Повреждение этой зоны у людей вызывает глубокую антеградную амнезию.

Перфорантный путь. Аксонный путь от энторинальной борозды до зубчатой борозды гиппокампа. Синапсы перфорантного пути проявляют как долговременную депрессию, так и долговременную потенциацию, формы синаптической пластичности, которым отводят важную роль в формировании памяти.

Пластичность, зависимая от времени спайка. Двунаправленная модификация синаптической силы, вызываемая относительным временем возникновения предсинаптического и постсинаптического спайка.

Поле зрения. Суммарная зона видимого обоими глазами пространства при фиксации взгляда на одной точке.

Полиандрия. Брачное поведение, когда одна женская особь спаривается с несколькими мужскими особями.

Полигиния. Брачное поведение, когда одна мужская особь спаривается с несколькими женскими особями.

Полирибосома. Группа из нескольких аминокислот, свободно плавающих в цитоплазме.

Половой диморфизм. Различия во внешнем виде и поведении, связанные с полом.

Популяционное кодирование. Представление чувствительной, двигательной или когнитивной информации в виде активности большого числа нейронов. Примером служит цвет, который кодируется относительной активностью различных типов рецепторов-колбочек в сетчатке.

Постганглионарный нейрон. Периферический нейрон симпатического или парасимпатического отдела автономной нервной системы; тело этого нейрона расположено в автономном ганглии, а его аксон заканчивается в периферических органах и тканях.

Преганглионарный нейрон. Нейрон симпатического или парасимпатического отдела автономной нервной системы; его тело расположено в ЦНС (ствол мозга или спинной мозг), а аксон образует синапсы с постганглионарный нейроном, расположенным в автономных ганглиях.

Преломление (рефракция). Изгибание лучей света, наблюдаемое при переходе света из одной прозрачной среды в другую прозрачную среду.

Премоторная зона (ПМЗ). Латеральная часть корковой зоны 6, принимающая участие в контроле произвольными движениями.

Префронтальная кора. Зона коры, расположенная на переднем конце лобной доли, получающая информацию из заднемедиального ядра таламуса.

Привыкание. Форма неассоциативного обучения, что ведет к снижению поведенческой реакции на повторяемые стимулы.

Проводниковая афазия. Вид афазии, связанной с повреждением дугообразного пучка, характеризуется хорошим пониманием и произношением, но трудностями с повторением слов.

Проницаемость. Свойство многих ионных каналов, позволяющее им открываться и закрываться в ответ на особые сигналы, такие как заряд мембраны или присутствие нейромедиаторов.

Пространственные теории эмоций. Объяснение эмоций, которое утверждает, что эмоции образуются из нескольких компонентов, таких как степень возбужденности и эмоциональная сила.

Простые проблемы сознания. Феномен, связанный с сознанием, который может быть изучен научными методами; нетрудная проблема нейронного основания сознания.

Процедура Вада. Процедура, при которой одно полушарие мозга анестезируется, позволяя изучать другое полушарие.

Процедурная память. Память на навыки и поведение.

Психохирургия. Нейрохирургия, используемая для лечения психических или поведенческих расстройств.

Рабочая память. Хранилище информации, которое является временным, ограниченным в объеме и требует постоянного повторения.

Радиальная клетка глии. Клетка глии в мозге эмбриона, которая посылает свой отросток от перивентрикулярной зоны до поверхности мозга; по этому отростку мигрируют незрелые нейроны и клетки глии.

Распределенная память. Принцип, утверждающий, что воспоминания кодируются обширными синаптическими модификациями многих нейронов, а не одним синапсом или нейроном.

Реконсолидация. Процесс извлечения, модификации и хранения воспоминаний, которые были ранее консолидированы.

Ресничная (цилиарная) мышца. Мышца, которая контролирует форму хрусталика глаза.

Ретроградная амнезия. Потеря памяти о событиях, предшествующих заболеванию или травме.

Рефлекс затухания. Сокращение мышц среднего уха, что вызывает снижение слуховой чувствительности.

Рецептивное поле "центр-окружение". Зрительное рецептивное поле с округлой центральной областью и окружающей областью, формирующей кольцо вокруг центра; стимуляция центра вызывает реакцию, противоположную реакции, вызванной стимуляцией периферии.

Рецептивное поле. Область чувствительной поверхности (сетчатки, кожи), при стимуляции которой меняется мембранный потенциал нейрона.

Речь. Разговорный язык.

Решетчатые клетки. Нейроны энториранальной коры мозга, которые имеют расположение в виде шестиугольников.

Саркоплазматический ретикулум (СР). Органелла скелетно-мышечного волокна, которая накапливает Са2+ и выделяет его при стимуляции потенциалом действия Т-трубочек.

Свод. Пучок аксонов, которые начинаются в гиппокампальной формации, огибают таламус и заканчиваются в промежуточном мозге.

Сгибание. Направление движения в суставе, при котором угол в нем уменьшается.

Сгибатель. Мышца, которая своим сокращением вызывает сгибание в суставе.

Сегмент спинного мозга. Один комплект задних и передних корешков, плюс часть спинного мозга, связанная с ними.

Селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС). Лекарственный препарат, например флуоксетин ("Прозак"), который

продлевает синаптические действия серотонина, предотвращая его обратный захват; используется для лечения депрессии и обсессивно-компульсивного расстройства.

Сенсибилизация. Форма неассоциативного обучения, что приводит к усиленной реакции на все виды стимулов.

Сердечная мышца. Тип поперечнополосатой мышцы, свойственный лишь сердцу; ритмично сокращается даже при отсутствии иннервации извне.

Серотонин (5-ГТ). Аминовый нейромедиатор, 5-гидрокситриптамин.

Серотонинэргический. Касается нейронов или синапсов, которые вырабатывают или выделяют серотонин.

Сеть пассивного режима работы. Связанная группа зон мозга, активность которой всегда выше в состоянии покоя, чем во время активных поведенческих задач.

Сигнал сытости. Фактор, который снижает желание кушать, но не вызывает недомогания; например расширение желудка и холецистокинин, выделяемый клетками кишечника в ответ на пищу.

Симпатический отдел. Отдел автономной нервной системы, который активирует физиологические реакции в ситуациях "дерись или беги", в том числе вызывает повышение частоты сердцебиения, дыхания, кровяного давления и мобилизацию энергии, а также снижает функции пищеварительной и репродуктивной систем; его периферические аксоны выходят из грудного и поясничного отделов спинного мозга. *См. также* парасимпатический отдел.

Симпатический ствол. Несколько взаимно связанных симпатических ганглиев автономной нервной системы, расположенных вдоль позвоночника, которые принимают информацию от преганглионарных нейронов и посылают постганглионарные волокна к целевым органам и тканям.

Синапс Хебба. Синапс, который проявляет Хеббовскую модификацию.

Синапс. Зона контакта, в которой нейрон передает информацию другой клетке.

Синаптическая интеграция. Процесс, во время которого множественные ВПСП и ТПСП комбинируются в одном постсинаптическом нейроне, в некоторых случаях запуская один или несколько потенциалов действия.

Синаптическая консолидация. Трансформация чувствительной информации во временный след памяти в гиппокампе.

Синаптическая передача. Процесс передачи информации от одной клетки к другой посредством синапса.

Синаптическая щель. Пространство, разделяющее предсинаптическую и постсинаптическую мембраны нейронов.

Синаптическое масштабирование. Регулировка синаптической силы во всей клетке в ответ на изменение средней частоты активации постсинаптического нейрона.

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (**СДВГ**). Форма поведения, что характеризуется невнимательностью, гиперактивностью и импульсивностью.

Синдром игнорирования. Неврологический синдром, при котором часть тела или поля зрения игнорируется или подавляется; в большинстве случаев связан с повреждением задних теменных зон мозга.

Синдром Клювера–Бюси. Группа симптомов, возникающая при двусторонней височной лобэктомии у людей и обезьян, включая снижение чувства страха и агрессии (уплощение эмоций), склонность определять объекты ртом, а не зрительно, и нарушения сексуального поведения.

Синдром Корсакова. Неврологический синдром, который развивается вследствие хронического алкоголизма и характеризуется спутанностью сознания, ложными воспоминаниями, апатией и амнезией.

СИОЗС. *См.* селективный ингибитор обратного захвата серотонина.

Системная консолидация. Трансформация временного следа памяти из гиппокампа в постоянную энграмму в новой коре.

Скачущая проводимость. Распространение потенциала действия по миелинизированному аксону.

Скелетная мышца. Тип поперечнополосатой мышцы, которая находится под прямым контролем сознания и своими сокращениями двигает кости в суставах; происходит от мезодермальных сомитов.

Скорлупа. Элемент базальных ганглиев в основании переднего мозга; участвует в управлении движениями.

След памяти. Физическое представление или расположение памяти; другое название энграммы.

Сознание. Понимание внешних раздражителей и внутренних мыслей и ощущений.

Сосудистый орган терминальной пластинки. Особая область гипоталамуса, содержащая нейроны, чувствительные к концентрированности крови; они активируют магноцеллюлярные нейросекреторные клетки, выделяющие в кровь вазопрессин, тем самым вызывая осмометрическую жажду.

Спайк-инициирующая зона. Область на оболочке нейрона, где обычно генерируется потенциал действия, характеризуемая высокой плотностью потенциал-зависимых натриевых каналов.

Специфическое расстройство речи. Задержка освоения речи при отсутствии потери слуха или других более общих причин задержки развития.

Стандартная модель консолидации памяти. Объяснение образования памяти, в котором чувствительная информация обрабатывается в гипоталамусе, а затем переносится в новую кору для постоянного хранения.

Суммация ВПСП. Простая форма синаптической интеграции, когда возбуждающие постсинаптические потенциалы комбинируются, вызывая более сильную постсинаптическую деполяризацию.

Супрахиазматическое ядро (СХЯ). Небольшое ядро гипоталамуса, расположенное прямо над зрительным перекрестом, которое получает иннервацию от сетчатки и синхронизирует циркадный ритм с циклом смены дня и ночи.

Теория БКМ. Теория, предполагающая, что синапсы модифицируемы в обоих направлениях. Усиление синапса возникает, когда предсинаптическая активность коррелирует с сильной постсинаптической реакцией, а угнетение синапса возникает, когда предсинаптическая активность коррелирует со слабой постсинаптической реакцией. Расширение синаптическая концепция Хебба, предложенное Бьененстоком, Купером и Мунро из Университета Брауна. *См. также* синапс Хебба, хеббовская модификация.

Теория Джеймса–Ланге. Теория, предполагающая, что субъективный опыт эмоций является следствием физиологических изменений в теле.

Теория Кеннона-Барда. Теория эмоций, предполагающая, что ощущение эмоций не зависит от выражения эмоций и определяется паттерном активации таламуса.

Теория когнитивной карты. Идея о том, что гиппокамп специализируется на создании видовой карты окружения.

Теория моторного обучения Марра–Альбуса. Предположение о том, что синапсы между параллельными волокнами клеток Пуркинье модифицируются, когда их активность совпадает с активностью лазящих волокон.

Теория психологического конструктивизма. Объяснение эмоций, в котором каждая эмоция формируется из последовательности нескольких неэмоциональных психологических компонентов, таких как телесные ощущения и внимание.

Тетанус. Вид повторяющихся стимуляций.

Тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП). Изменение потенциала постсинаптической мембраны вследствие действия синаптических нейромедиаторов, которое снижает возможность постсинаптического нейрона генерировать потенциал действия.

Трансдукция. Трансформация энергии чувствительного сигнала в клеточный сигнал, такой как потенциал действия.

Трансдуцин. G-белок, связывающий родопсин с ферментом фосфодиэстеразой в рецепторах-палочках.

Тревожное расстройство. Одно из группы психических расстройств, что характеризуется раздражительностью и несоответствующим выражением страха, включает паническое расстройство, агорафобию и обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР).

Трихроматическая теория Юнга–Гельмгольца. Теория о том, что мозг определяет цвета, основываясь на показаниях трех типов фоторецепторов колбочек в сетчатке.

Тропонин. Белок, который связывает Ca^{2+} в волокнах скелетных мышц, тем самым регулируя взаимодействие актина и миозина.

Трофический фактор. Любая молекула, способствующая выживанию клетки.

Трудная проблема сознания. Почему и каким образом субъективный сознательный опыт зарождается из физических процессов.

Т-трубочка. Окруженный мембраной канал, расположенный в волокне скелетной мышцы, через который возбуждение сарколеммы сопряжено с выделением ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума.

Ультрадианный (циркадный) ритм. Любой ритм с периодичностью, существенно меньшей, чем одни сутки.

Фактор роста нервов (ФРН). Нейротрофин, необходимый для жизнедеятельности клеток симпатического отдела АНС; также играет важную роль в развитии ЦНС.

Фактор транскрипции. Белок, который регулирует связывание РНК-полимеразы с промотором гена.

Фасцикуляция. Процесс, во время которого аксоны, растущие вместе, слипаются друг с другом.

Феромон. Обонятельный стимул, используемый для химической связи между особями.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Гормон, секретируемый передней долей гипофиза; к его разнообразным функциям относится рост фолликулов в яичниках и созревание сперматозоидов в яичках.

Фонемы. Набор отдельных звуков, используемых в языке.

Фосфодиэстераза (ФДЭ). Фермент, который разрушает циклические нуклеотидные вторичные посредники: циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ).

Фосфорилирование. Биохимическая реакция, в ходе которой фосфатная группа (PO42–) переносится с молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) на другую молекулу. Фосфорилирование белков протеинкиназами меняет их биологическую активность.

ФРН. *См.* фактор роста нервов.

Хеббовская модификация. Повышение эффективности синапса, что вызывается повторяющейся активацией предсинаптической и постсинаптической мембраны.

Хемоаттрактант. Растворимая молекула, которая действует на расстоянии, привлекая растущие аксоны.

Хемоафинная гипотеза. Предположение о том, что химические маркеры растущих аксонов сопоставимы с соответствующими маркерами на их целях.

Хеморепеллент. Растворимая молекула, которая действует на расстоянии, отталкивая растущие аксоны.

Хеморецептор. Любой рецептор, чувствительный к химическим веществам.

Хищническая агрессия. Атакующее поведение, часто с целью получения пищи сопровождаемое слабой вокализацией и низкой активностью АНС.

Холецистокинин (ХЦК). Белок, найденный в некоторых нейронах центральной и периферической нервной системы, а также в некоторых эпителиальных клетках, выстилающих верхние отделы ЖКТ; сигнализирует о сытости, угнетая пищевое поведение, частично воздействуя на аксоны блуждающего нерва в ответ на расширение желудка.

Центральный генератор паттернов. Нейронная цепь, в которой зарождается ритмическая двигательная активность.

Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Вторичный посредник, получаемый из аденозинтрифосфата при воздействии аденилатциклазы.

Циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Вторичный посредник, получаемый из гуанозинтрифосфата при воздействии фермента гуанилатциклазы.

Циркадний ритм. Любой ритм с суточной периодичностью.

Цитохромоксидаза. Фермент митохондрий, обычно сосредоточенный в клетках, формирующих вкрапления в первичной зрительной коре.

Часовой ген. Ген, критически важный для работы молекулярных механизмов циркадного ритма; часовые гены транслируются в белки, регулирующие их собственную транскрипцию, из-за чего их экспрессия циклично усиливается и ослабляется в цикле продолжительностью примерно сутки.

Частота. Количество звуковых волн или других дискретных событий в секунду, выражаемое в герцах (Гц).

Черная субстанция. Группа клеток в среднем мозге, использующих для передачи дофамин и иннервирующих полосатое тело.

Шизофрения. Психическое расстройство, которое характеризуется потерей связи с реальностью; фрагментацией и прерывистостью мыслей, восприятия, настроения и движений; бредом; галлюцинациями и нарушениями памяти.

Экзогенное внимание. Внимание, рефлекторно направленное на внешний стимул благодаря его выделяемости; также называется восходящим вниманием.

Экстрафузальное волокно. Мышечное волокно скелетной мышцы, что лежит вне мышечных веретен и иннервируется альфа-мотонейроном.

Электрическая самостимуляция. Электрическая стимуляция, которую животное может произвольно применять к определенной части своего мозга.

Электро-судорожная терапия (**ЭСТ**). Метод лечения большой депрессии, который заключается в провоцировании электричеством судорожной активности в мозге.

Электроэнцефалография (ЭЭГ). Измерение электрической активности, генерируемой мозгом и записанное со скальпа.

Энграмма. Физическое представление или расположение памяти; другое название — след памяти.

Эндогенное внимание. Внимание, произвольно направляемое мозгом для обслуживания поведенческих целей; также именуется нисходящим вниманием.

Эндоканнабиоид. Природное (эндогенное) химическое вещество, которое связывается с каннабиоидными (КБ) рецепторами мозга и активирует их.

Эндокохлеарный потенциал. Разность напряжения между эндолимфой и перилимфой, приблизительно составляет 80 мВ.

Эндолимфа. Жидкость, заполняющая проток улитки во внутреннем ухе, имеет высокое содержание ионов K^+ и низкое содержание Na^+.

Эндорфин. Один из нескольких эндогенных опиоидных пептидов, действие которых напоминает действие морфина; был найден во многих структурах мозга, особенно в тех, что связаны с восприятием боли.

Энторинальная кора. Область коры средней височной доли мозга, которая занимает медиальный берег ринальной борозды; принимает импульсы от гиппокампа.

Эпилепсия. Хроническое нарушение работы мозга, которое характеризуется повторяющимися припадками.

Эпинефрин. Катехоламиновый нейромедиатор, синтезируемый из норадреналина; другое название адреналина.

Эстральный цикл. Женский репродуктивный цикл у большинства неприматовых млекопитающих, у которых наблюдаются периодические эпизоды эструса, или "течки".

Эстрогены. Женские стероидные гормоны, самыми важными из которых являются эстрадиол и прогестерон.

Эфрин. Белок, выделяемый нейронами многих отделов нервной системы на этапе развития, который способствует установлению топографических связей нейронов.

Эфферент. Аксон, который начинается в данной структуре и следует прочь от нее. *См. также* афферент.

ЭЭГ. *См.* электроэнцефалография.

Ядро одиночного пути. Ядро ствола мозга, которое принимает чувствительную информацию и использует ее для координации автономных функций благодаря своим связям с другими ядрами ствола мозга, передним мозгом и гипоталамусом.

Ядро подушки. Группа нейронов в задней части таламуса, которые имеют широкие реципрокные связи с зонами коры головного мозга.

Ядро полового диморфизма. Совокупность нейронов в преоптической зоне передней части гипоталамуса, размеры которого среди крыс значительно больше у самцов, чем у самок.

Ядро шва. Скопление серотонинэргических нейронов, расположенных по средней линии ствола мозга, от среднего мозга до продолговатого мозга, отростки которых направляются ко всем уровням ЦНС.

Язык. Система для обмена информацией, использующая слова и знаки, используемые в соответствии с грамматическими правилами.

Ячейка памяти. Группа из нескольких нейронов, представляющая объект, сохраненный в памяти.

Нейронауки — новий напрямок у дослідницькій діяльності, що об'єднує нейробіологію, хімію, фізику, психологію, фізіологію, когнітивістику та навіть філософію. Третій том цього видання складається з двох частин. У частині 1 розглядається зв'язок між процесами, що відбуваються в мозку людини, та його поведінкою, а також описуються нейронні системи, що управляють реакціями в мозку та у всьому тілі. Частина 2 присвячена дослідженням молекулярних і клітинних основ розвитку мозку, навчання та пам'яті. Книга призначена для тих, хто вивчає медицину, нейробіологію, нейрофізіологію, а також для всіх, хто цікавиться нейронауками.

Науково-популярне видання

Беар, Марк Ф., **Коннорс**, Баррі У., **Парадізо**, Майкл А.

Нейронауки. Дослідження мозку. Том 3
Мозок та поведінка. Мінливий мозок
4-е видання

(Рос. мовою)

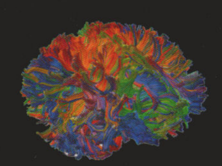
Зав. редакцією *Н. М. Макарова*

Із загальних питань звертайтеся до видавництва "Діалектика" за адресою:
info@dialektika.com, http://www.dialektika.com

Підписано до друку 14.06.2021. Формат 60х90/16
Ум. друк. арк. 40,0. Обл.-вид. арк. 42,5
Зам. № 21-1966

Видавець ТОВ "Комп'ютерне видавництво "Діалектика"
03164, м. Київ, вул. Генерала Наумова, буд. 23-Б.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 6758 від 16.05.2019.

Надруковано ТОВ "АЛЬФА ГРАФІК "
03067, м. Київ, вул. Машинобудівна, 42
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 6838 від 09.07.2019.



НЕЙРОНАУКИ

Исследование мозга

Мозг и поведение. Меняющийся мозг

М. Беар
Б. Коннорс
М. Парадизо



Нейронауки раскрывают тайны мозга

Нейронауки — новое направление в исследовательской деятельности, объединяющее нейробиологию, химию, физику, психологию, физиологию, когнитивистику и даже философию. Третий том настоящего издания состоит из двух частей. В части 1 рассматривается связь между процессами, происходящими в мозге человека, и его поведением, а также описываются нейронные системы, управляющие реакциями в мозге и во всем теле. Часть 2 посвящена исследованиям молекулярных и клеточных основ развития мозга, обучения и памяти. Книга предназначена для изучающих медицину, нейробиологию, нейрофизиологию, а также для всех, кто интересуется нейронауками.

В томе 3

Все иллюстрации к книге в цветном варианте доступны по адресу
`http://go.dialektika.com/neuroscience`

Комп'ютерне видавництво
"ДІАЛЕКТИКА"
www.dialektika.com





